

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LETÍCIA DOS REIS SILVA

**REPERCUSSÕES MATERNO-FETAIS E NEONATAIS DA DOENÇA
DE GRAVES NA GESTAÇÃO**

**CURITIBA
2010**

LETÍCIA DOS REIS SILVA

**REPERCUSSÕES MATERNO-FETAIS E NEONATAIS DA DOENÇA
DE GRAVES NA GESTAÇÃO**

**Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do título de Mestre em Pediatria,
área de concentração em Endocrinologia
Pediátrica, pelo Programa de Pós-Graduação
em Saúde da Criança e do Adolescente,
Departamento de Pediatria, Setor de Ciências
da Saúde, Universidade Federal do Paraná.**

Orientador: Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Suzana Nesi França

**CURITIBA
2010**

*Ao meu pai, Nélío, que tanto sofreu com a
distância entre nós, mas sempre me trouxe
palavras de incentivo e perseverança.*

*À minha mãe, Alda, uma doce guerreira, que
me ensinou tudo, e que sempre lutou para
que suas filhas tivessem a melhor educação.*

*Juntos foram o meu espelho e o motivo por
eu tolerar a distância e cada dia que passei
sozinha nestes últimos cinco anos.*

*Ao Márcio, fiel companheiro e fonte de meus
desabafos diários, sempre respondidos com
palavras de conforto e gestos de carinho.*

*À minha irmã, Lívia, distante fisicamente,
mas sempre presente e disponível.*

*Ao meu sobrinho Thiago, meu grande
presente, pela ausência nestes anos, tão
importantes para desenvolvimento de seu
caráter.*

*Aos amigos. pelos momentos que
deixamos de compartilhar.*

À Clarinha.

*A todos vocês, obrigada pelo amor,
por toda ajuda e paciência.*

AGRADECIMENTOS

Várias pessoas acompanharam e contribuíram para a realização deste trabalho, seria impossível denominar cada uma delas, mas todas têm a minha sincera gratidão, em especial aqueles que contribuíram de forma mais direta.

Ao Professor Dr. Luiz de Lacerda Filho, orientador desta dissertação, pela dedicação ao ensino, pelo exemplo de pessoa e profissional, e por depositar tanta confiança em mim ao oferecer-me a oportunidade de realizar este trabalho. Agradeço cada minuto dedicado à minha formação profissional e à elaboração deste estudo, com tanto comprometimento e entusiasmo.

À Professora Dr.^a Suzana Nesi França, co-orientadora e idealizadora deste trabalho em 2006, durante a minha residência em Pediatria. Agradeço por todo o tempo despendido, pela disciplina, pelo comprometimento com o trabalho e pela confiança.

Ao Professor Dr. Rômolo Sandrini Neto, pelo carinho com que ensina todos os seus pupilos e pelo exemplo de vida.

Às demais professoras da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Dr.^a Margaret Cristina Boguszewski e Dr.^a Rosana Marques Pereira, por todos os conhecimentos fornecidos nestes quase três anos de convivência diária, que são importantíssimos em minha formação profissional.

Aos meus colegas de pós-graduação em Endocrinologia Pediátrica e meus antigos residentes de quarto ano, Alexandre Menna Barreto, Juliana Rojas Ramos, Lucianna Paulino Thá e Rodrigo Bruel da Silveira, pelos anos compartilhados com tantas alegrias e angústias.

Às minhas grandes amigas em Curitiba, Gislaine Strapasson Blum e Camila Bertholdo, com quem formei um trio inseparável. Agradeço por todos os momentos maravilhosos que compartilhamos desde o início da Residência em Pediatria, vocês foram minha segunda família.

À minha amiga Michele Bigolin, minha dupla de Residência em Endocrinologia Pediátrica e agora colega de Mestrado. Agradeço pelo companheirismo em todos os momentos difíceis e também nos momentos divertidos.

Aos Residentes e Especializandos da Unidade de Endocrinologia Pediátrica: Alessandra Ponath, Ana Cláudia Rodrigues, Christopher Vieira, Júlia La Pastina, Juliana Campelo e Ellen Lara, por todos os momentos de angústia que compartilhei com vocês durante a elaboração da dissertação, muitas vezes até prejudicando a orientação do ambulatório; vocês foram verdadeiros psicoterapeutas para mim.

Aos Residentes de Pediatria do primeiro e segundo, em especial, àqueles que passavam pelo turbulento alojamento conjunto, pelo auxílio na coleta de dados e de exames laboratoriais, e muito me ajudaram neste processo.

A toda a equipe da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Francisca, Neusa, Marli, Vera e Marília, Terezinha, Ivone, Mariângela, Rose e demais enfermeiras, pela ajuda na captação de prontuários, pelo cuidado com os pacientes e por todo carinho.

À equipe da UTI neonatal/Berçário- HC-UFPR, pela disponibilidade e pela constante cooperação com nosso Serviço.

À professora Antônia pela correção em português e a Léia pela formatação.

Aos pacientes da Unidade de Endocrinologia Pediátrica, por serem fontes constantes de aprendizagem, permitindo a minha formação e a de dezenas de médicos.

À minha família e ao Márcio, pela compreensão, paciência e pelas palavras de incentivo diárias pelo telefone, vocês foram fundamentais para que eu concluísse esta etapa da minha vida.

*Não há ensino sem pesquisa e
pesquisa sem ensino.
Esses que-fazeres que se encontram
um no corpo do outro.
Enquanto ensino continuo buscando,
reprocurando.
Ensino porque busco, porque
indaguei, porque indago e me indago.
Pesquiso para constatar, constatando
intervenho, intervindo educo e me educo.
Pesquiso para conhecer o que ainda não
conheço e comunicar ou anunciar a verdade.*

Paulo Freire

RESUMO

Introdução: Doença de Graves (DG) durante a gestação pode causar complicações maternas, fetais e (ou) neonatais. **Objetivos:** Avaliar as consequências da DG em gestantes e neonatos de mães com a doença. **Casuística e métodos:** Quarenta e seis neonatos foram avaliados: 34 foram encaminhados pela Unidade de Neonatologia do Hospital de Clínicas – UFPR, dois foram encaminhados de outros serviços e 10 foram referidos à Unidade de Endocrinologia Pediátrica pelo Programa de Triage Neonatal do Paraná (TN). Os neonatos foram divididos em dois grupos conforme o *status* tireoidiano materno: Grupo 1 (G1): 29 neonatos de 27 mães (duas gestações gemelares) com DG ativa; 15 mães receberam propiltiouracil (PTU), sete receberam metimazol (MMZ), quatro utilizaram PTU no primeiro trimestre e, após, MMZ e uma recebeu MMZ no início da gestação e PTU subsequentemente; e Grupo 2 (G2): 17 neonatos de 17 mães com DG curada, dos quais 13 desenvolveram hipotireoidismo e estavam em uso de levotiroxina e quatro eram eutireoidianas. **Resultados:** As complicações gestacionais observadas no G1 foram: trabalho de parto prematuro (TPP) em 5/27, ameaça de aborto (AA) em 6/27, doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) em 7/27, crise tireotóxica em 3/27 e insuficiência cardíaca em 2/27. No G2: TPP ocorreu em 2/17, AA em 1/17, e DHEG em 4/17. A avaliação dos neonatos revelou as seguintes complicações no G1: 8/29 eram prematuros (RNPT) e 9/29 eram pequenos para idade gestacional (PIG). No G2: 2/17 eram RNPT e 4/17 eram PIG. Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide dos neonatos mostrou no G1: hipotireoidismo primário transitório (HPT) em 12/29 (oito dos neonatos da TN), eutireoidismo (EUT) em 10/29; hipotireoidismo central (HC) em 5/29 (três mães apresentaram crise tireotóxica), hipotireoidismo primário permanente (HPP) em 1/29 e 1/29 apresentou hipotireoidismo no segundo dia de vida, seguido por hipertireoidismo a partir de 11 dias de vida. No G2: EUT foi diagnosticado em 13/17, HPT em 2/17, HPP em 1/17 e hipertireoidismo em 1/17. Todos os neonatos com hipotireoidismo receberam levotiroxina, aqueles com hipotireoidismo central foram tratados por período de tempo maior. **Conclusão:** Apesar do aparente maior número de complicações em mães com DG ativa, e seus respectivos neonatos, a análise estatística não mostrou diferença entre as complicações em ambos os grupos.

Palavras-chave: Doença de Graves. Gestação. Hipertireoidismo. Neonato.

ABSTRACT

Introduction: Graves' disease (GD) during pregnancy can cause maternal and fetal/newborn disturbances. **Aims:** To evaluate the outcome of pregnancies and neonates of GD mothers. **Methods:** Forty-six neonates were evaluated: 34 were followed at the Neonatology Unit of Federal University of Paraná School Hospital, 2 referred from another services and 10 gathered among neonates referred to Pediatric Endocrine Unit by the Congenital Hypothyroidism Screening Program of Paraná (CHSP). Children were divided in 2 groups according to mother's thyroid status: Group 1 (G1): 29 newborns of 27 mothers (2 twin pregnancies) with active GD; 15 mothers received Propylthiouracil (PTU), 7 received Methimazole (MMZ), 4 PTU during the 1st trimester and MMZ thereafter, and 1 MMZ initially, and PTU subsequently, and Group 2 (G2): 17 newborns of 17 mothers with cured GD; 13 developed hypothyroidism and were on l -T₄ and 4 were euthyroid. **Results:** The following gestational complications were observed in G1: premature labor (PL) in 5/27; threatened abortion (TA) in 6/27, pregnancy-induced hypertension (PIH) in 7/27, thyrotoxicosis in 3/27 and cardiac insufficiency in 2/27. In G2: PL in 2/17; TA in 1/17 and PIH in 1/17 patients. The following neonatal complications were observed in G1: prematurity (PTY) in 8/29; small for gestational age (SGA) in 9/29; in G2: PTY in 2/17 and SGA in 4/17. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis of the newborns showed: in G1: transient primary hypothyroidism (TPH) in 12/29 (8/11 CHSP newborns); euthyroidism (EUT) in 10/29; central hypothyroidism (CH) in 5/29 (3 mothers had thyrotoxic storm); permanent primary hypothyroidism (PPH) in 1/29 and 1/29 presented TPH in the second day followed by hyperthyroidism after the 11th day of life; in G2: EUT in 13/17, TPH in 2/17, PPH in 1/17 and hyperthyroidism in 1/17. All neonates with hypothyroidism received l -T₄; those with CH were treated for a longer period of time. **Conclusion:** Notwithstanding the apparent greater number of events in mothers with active GD and respective babies, statistical analysis did not show difference between groups for both pregnancy and neonatal outcomes.

Keyword: Graves' disease. Pregnancy. Hyperthyroidism. Thyroid disease. Newborn.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

GRÁFICO 1 - VALORES DE T_4 TOTAL E T_4 LIVRE POR TRIMESTRE DE GESTAÇÃO.....	24
GRÁFICO 2 - CONCENTRAÇÃO DE TSH SÉRICO POR TRIMESTRE DE GESTAÇÃO.....	25
FIGURA 1 - NÍVEIS DE TSH E hCG DURANTE A GESTAÇÃO	26
FIGURA 2 - CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE TSH E T_4 EM CRIANÇAS A TERMO E PREMATURAS NOS PRIMEIROS CINCO DIAS DE VIDA	31
FIGURA 3 - ALGORITMO PARA TRIAGEM DE DTAI.....	37
GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS NEONATOS, CONFORME A PROCEDÊNCIA.....	72
FIGURA 4 - ALGORITMO DA CLASSIFICAÇÃO DE GESTANTES E NEONATOS DOS GRUPOS 1 E 2	73
GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS QUANTO AO GÊNERO – GRUPO 1	75
GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE NASCIMENTO DOS NEONATOS – GRUPO 1.....	76
GRÁFICO 6 - RELAÇÃO ENTRE PESO DE NASCIMENTO E T_4 LIVRE NO TERCEIRO TRIMESTRE.....	76
GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO COMPRIMENTO AO NASCIMENTO – GRUPO 1	77
GRÁFICO 8 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO PERÍMETRO CEFÁLICO AO NASCIMENTO – GRUPO 1	77
GRÁFICO 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS NEONATOS DO GRUPO 1, DE ACORDO COM O PESO, COMPRIMENTO E IDADE GESTACIONAL.....	78
GRÁFICO 10 - SINAIS E SINTOMAS DOS PACIENTES COM DISFUNÇÃO TIREOIDIANA NO GRUPO 1.....	79
GRÁFICO 11 - COMPLICAÇÕES MATERNAS CONFORME O GRUPO	88
GRÁFICO 12 - DISTRIBUIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS QUANTO AO GÊNERO – GRUPO 2	89
GRÁFICO 13 - COMPARAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS QUANTO AO GÊNERO.....	90
GRÁFICO 14 - COMPLICAÇÕES NEONATAIS CONFORME O GRUPO	90
GRÁFICO 15 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE NASCIMENTO DOS RECÉM-NATOS – GRUPO 2.....	91

GRÁFICO 16 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO COMPRIMENTO DE NASCIMENTO – GRUPO 2	91
GRÁFICO 17 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO PERÍMETRO CEFÁLICO AO NASCIMENTO – GRUPO 2	92
GRÁFICO 18 - ADEQUAÇÃO DE PESO E COMPRIMENTO DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL NO GRUPO 2	92
GRÁFICO 19 - ADEQUAÇÃO DE PESO E COMPRIMENTO EM RELAÇÃO À IDADE GESTACIONAL G1 vs. G2.....	93
GRÁFICO 20 - DISFUNÇÃO TIREOIDIANA EM NEONATOS CONFORME O GRUPO.....	94

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO NA GESTAÇÃO.....	36
QUADRO 2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS DAS TRÊS GESTANTES DO GRUPO 1 QUE EVOLUÍRAM COM CRISE TIREOTÓXICA.....	75

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - VALORES DE REFERÊNCIA DA FUNÇÃO TIREOIDIANA EM NEONATOS, CRIANÇAS E ADULTOS JOVENS.....	22
TABELA 2 - PARÂMETROS NORMAIS DE FUNÇÃO TIREOIDIANA DE 2 ATÉ 6 SEMANAS DE IDADE	31
TABELA 3 - TSH (mU/L), T ₄ LIVRE (ng/dL) E T ₄ TOTAL (µg/dL) NA TRIAGEM E COM 48H DE VIDA.....	78
TABELA 4 - MEDIANAS, VALORES MÁXIMOS E MÍNIMOS DE TSH (mU/L), T ₄ TOTAL (µg/dL) e T ₄ LIVRE (ng/dL) COM 48 HORAS DE VIDA DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO NO G1	79
TABELA 5 - MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DE TSH (mU/L) E T ₄ LIVRE (ng/dL) NAS GESTANTES DO GRUPO 1 DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO DO NEONATO	82
TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS DAS GESTANTES DO G1, DE ACORDO COM DIAGNÓSTICO DO NEONATO	86
TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DAS GESTANTES COM DOENÇA DE GRAVES NO GRUPO 1 <i>VERSUS</i> GRUPO 2.....	89
TABELA 8 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS NEONATOS DOS DOIS GRUPOS	93
TABELA 9 - MEDIANA, VALORES MÁXIMOS E MÍNIMOS DE TSH (mU/L), T ₄ LIVRE (ng/dL), T ₄ TOTAL (µg/dL) NO G2	94
TABELA 10 - MEDIANAS, VALORES MÁXIMOS E MÍNIMOS DE TSH (mU/L), T ₄ TOTAL (µg/dL) e T ₄ LIVRE (ng/dL) COM 48 HORAS DE VIDA DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO NO G2.....	95

TABELA 11 - VALORES DE TSH DE TRIAGEM, TSH (mU/L), T ₄ LIVRE (ng/dL) E T ₄ TOTAL (µg/dL) SÉRICOS DE 48H DE VIDA - (G1 vs. G2)	95
TABELA 12 - MEDIANAS, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DE TSH (mU/L) E T ₄ LIVRE (ng/dL) NAS GESTANTES DO GRUPO 2 DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO DOS NEONATOS.....	99
TABELA 13 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS DAS GESTANTES DO G2, DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO DOS NEONATOS	100

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	- Ameaça de aborto
AATG	- Anticorpo antitireoglobulina
AIG	- Adequado para a idade gestacional
ATD	- <i>Antithyroid drugs</i> (drogas antitireoidianas)
ATPO	- Anticorpo antitireoperoxidase
CH	- <i>Central hypothyroidism</i> (hipotireoidismo central)
CHSP	- <i>Congenital Hypothyroidism Screening Program</i> (Programa de Triagem de Hipotireoidismo Congênito)
DAT	- Drogas antitireoidianas
DG	- Doença de Graves
DHEG	- Doença hipertensiva específica da gestação
DP	- Desvio-padrão
DTAI	- Doença tireoidiana autoimune
EUT	- Eutireoidismo
FEPE	- Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional
G1	- Grupo 1 (pacientes de mães com doença de Graves ativa)
G2	- Grupo 2 (pacientes de mães com doença de Graves compensada ou curada)
GD	- <i>Graves' disease</i> (doença de Graves)
HC	- Hipotireoidismo central
hCG	- Gonadotrofina coriônica humana
HC-UFPR	- Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
HHT	- Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide
HPT	- <i>Hypothalamic-pituitary-thyroid axis</i> (eixo hipotálamo-hipófise-tireoide)
HT	- Hormônio tireoidiano
HTP	- Hipotireoidismo primário transitório
HUEC	- Hospital Universitário Evangélico de Curitiba
I ¹³¹	- Radioiodo isótopo 131
IG	- Idade gestacional
/-T4	- Levotiroxina
mCi	- mCurie

mGy	- mGray
MMZ	- Methimazole
mRNA	- RNA mensageiro
NIS	- Co-transportador sódio-iodo
NSP	- <i>Neonatal Screening Program</i> (Programa de Triagem Neonatal)
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PIG	- Pequeno para a idade gestacional
PIH	- <i>Pregnancy-induced hypertension</i> (doença hipertensiva específica da gestação)
PL	- <i>Premature labor</i> (trabalho de parto prematuro)
PPH	- <i>Permanent primary hypothyroidism</i> (hipotireoidismo primário permanente)
PTU	- Propiltiouracil
PTY	- <i>Prematurity</i> (prematuridade)
QI	- Quociente de inteligência
RNPT	- Neonatos prematuros
rT ₃	- T ₃ reverso
SEMPR	- Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC-UFPR
SGA	- <i>Small for gestational age</i> (pequeno para a idade gestacional)
T ₃	- Triiodotironina
T ₄	- Tetraiodotironina ou tiroxina
TA	- <i>Threatened abortion</i> (ameaça de aborto)
TG	- Tireoglobulina
TBG	- <i>T₄ binding globulin</i> (globulina ligadora da tiroxina)
Th 1	- Linfócito T <i>helper</i> 1
TN	- Programa de Triagem Neonatal
TPH	- <i>Transient primary hypothyroidism</i> (hipotireoidismo primário transitório)
TPP	- Trabalho de parto prematuro
TR	- Receptor do hormônio tireoidiano
TRH	- <i>Thyrotropin releasing hormone</i> (hormônio liberador de tireotrofina)
TR β	- Receptor beta do hormônio tireoidiano
TR α	- Receptor alfa do hormônio tireoidiano
TSAb ou TRAb	- <i>Thyroid stimulating hormone receptor antibody</i> (anticorpo estimulante do receptor de TSH)

TSBAb	- <i>Thyroid-stimulating blocking antibody</i> (anticorpo bloqueador do receptor de TSH)
TSH	- <i>Thyroid stimulating hormone</i> (hormônio estimulante da tireoide)
TSII	- <i>TSH binding inhibitory immunoglobulin</i> (anticorpo inibidor do receptor de TSH)
UEP	- Unidade de Endocrinologia Pediátrica
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
USG	- Ultrassonografia
UTI neonatal	- Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
vs.	- <i>Versus</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
1.1	OBJETIVOS	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1	FISIOLOGIA DA GLÂNDULA TIREOIDE	21
2.2	ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA NA GESTAÇÃO	23
2.3	FUNÇÃO TIREOIDIANA FETAL	27
2.4	INTERAÇÕES MATERNO-FETAIS	29
2.5	FUNÇÃO TIREOIDIANA NO NEONATO	30
2.6	DOENÇAS TIREOIDIANAS NA GESTAÇÃO	32
2.6.1	Hipotireoidismo na gestação	32
2.6.1.1	Implicações do hipotireoidismo na gestação	37
2.6.2	Hipertireoidismo na gestação	39
2.6.2.1	Diagnóstico da doença de Graves na gestação	41
2.6.2.2	Diagnóstico diferencial da doença de Graves na gestação	44
2.6.2.3	Manejo da doença de Graves na gestação	46
2.6.2.4	Tratamento da doença de Graves na gestação	47
2.6.2.5	Crise tireotóxica na gestação	53
2.6.2.6	Complicações da doença de Graves para gestante e feto	55
2.6.2.7	Alterações da função tireoideana no feto e neonato	56
2.6.2.8	Drogas antitireoidianas e amamentação	64
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS	66
3.1	POPULAÇÃO DE ESTUDO	66
3.2	COLETA DE DADOS	67
3.3	DOSAGENS LABORATORIAIS	69
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	70
4	RESULTADOS	71
4.1	DESCRIÇÃO GERAL	71
4.2	DESCRIÇÃO DO GRUPO 1 (G1)– DOENÇA DE GRAVES ATIVA	74
4.2.1	Gestantes	74
4.2.2	Neonatos	75

4.2.3	Eutireoidismo: dados clínicos das gestantes e neonatos.....	80
4.2.3.1	Gestantes	80
4.2.3.2	Neonatos	81
4.2.4	Hipotireoidismo neonatal primário transitório: dados clínicos das gestantes e neonatos.....	82
4.2.4.1	Gestantes	82
4.2.4.2	Neonatos	83
4.2.5	Neonato com Hipotireoidismo primário persistente.....	84
4.2.6	Neonato com hipotireoidismo primário transitório seguido por hipertireoidismo	84
4.2.7	Hipotireoidismo neonatal central: dados clínicos das gestantes e neonatos....	85
4.2.7.1	Gestantes	85
4.2.7.2	Neonatos	87
4.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DO GRUPO 2 (G2)	87
4.3.1	Gestantes	87
4.3.2	Neonatos	89
4.3.3	Eutireoidismo: dados clínicos das gestantes e neonatos.....	96
4.3.3.1	Gestantes	96
4.3.3.2	Neonatos	97
4.3.4	Hipotireoidismo neonatal primário transitório: dados clínicos das gestantes e neonatos	97
4.3.4.1	Gestantes	97
4.3.4.2	Neonatos	98
4.3.5	Neonato com hipotireoidismo primário permanente	98
4.3.6	Neonato com hipertireoidismo	99
5	DISCUSSÃO	101
5.1	COMPLICAÇÕES MATERNAS	102
5.2	COMPLICAÇÕES NEONATAIS	103
5.2.1	Baixo Peso ao nascimento e retardo de crescimento intrauterino	104
5.2.2	Prematuridade	105
5.2.3	Alterações neurológicas.....	106
5.3	DISFUNÇÃO TIREOIDIANA EM NEONATOS.....	107
5.3.1	Hipotireoidismo primário	108
5.3.2	Hipertireoidismo	109

5.3.3 Hipotireoidismo central	110
5.4 GEMELARIDADE	110
6 CONCLUSÕES.....	112
REFERÊNCIAS.....	113
APÊNDICE 1 - PROTOCOLO DE ATENDIMENTO E ACOMPANHAMENTO DE RECÉM-NATOS DE MÃES COM DOENÇA DE GRAVE.....	125
ANEXO 1 - TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS/ UFPR.....	128
ANEXO 2 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS NAS REVISÕES DE PRONTUÁRIOS.....	129

1 INTRODUÇÃO

As doenças tireoidianas autoimunes (DTAI) acometem preferencialmente pacientes do sexo feminino em idade fértil; e a ocorrência dessas doenças pode alterar o curso da gestação, da mesma forma como esta pode interferir no curso das doenças autoimunes tireoidianas (ABALOVICH *et al.*, 2007; ZÁRATE *et al.*, 2009).

A doença de Graves (DG) é pouco comum em gestantes, porém a associação DG e gestação acompanha-se de risco elevado de complicações maternas, fetais e neonatais, devido ao tratamento inadequado da doença, ao uso de doses elevadas de drogas antitireoidianas (DAT) e a presença do anticorpo antireceptor de TSH. As complicações maternas mais comuns são: doença hipertensiva específica da gestação (DHEG), trabalho de parto prematuro (TPP), ameaça de aborto (AA), insuficiência cardíaca congestiva e crise tireotóxica. Podem também ocorrer complicações fetais como baixo peso ao nascimento, prematuridade, distress respiratório, aumento da mortalidade e disfunção tireoidiana (LUTON *et al.*, 2005b).

Os fetos e neonatos de mães com DG podem apresentar hipotireoidismo primário, por passagem transplacentária de anticorpos inibidores do receptor de TSH (hormônio estimulante da tireoide) ou DAT, em doses adequadas para a mãe e excessivas para o feto, hipertireoidismo pela passagem excessiva de tiroxina (T_4) materna para o feto ou de anticorpos estimuladores do receptor de TSH (TRAb) e hipotireoidismo central, por alteração da maturação do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide (HHT) devido ao ambiente de hipertireoidismo ao qual o feto é exposto (GLINOER, 1998).

No caso de mães com DG curada após tireoidectomia ou ablação com iodo radioativo, que estão em terapia de reposição com levotiroxina, durante a gestação é fundamental aumentar as doses de levotiroxina, pois o hipotireoidismo materno pode levar a alterações do desenvolvimento neuropsicomotor do feto. Nessas pacientes também a dosagem dos níveis de TRAb é necessária; se este for positivo, é preciso monitorizar o desenvolvimento e função tireoidiana do feto e neonato (MANDEL, 2004).

Através de minuciosa triagem para doença tireoidiana na gestação e manejo adequado do hipotireoidismo ou hipertireoidismo materno, pode-se evitar a ocorrência de complicações maternas e fetais (LUTON *et al.*, 2005b).

O Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) constitui um serviço de referência no atendimento de gestantes de alto risco, o que inclui as pacientes com hipertireoidismo por DG, além de contar com atendimento multidisciplinar dessas gestantes no pré-natal, com acompanhamento da equipe de do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná (SEMPR). Além disso a Unidade de Endocrinologia Pediátrica do HC-UFPR recebe os neonatos referidos da UTI neonatal/Berçário do HC-UFPR e de outros serviços de Curitiba e região metropolitana, cujas mães apresentam histórico de hipertireoidismo, para acompanhamento.

Desta forma, o grande número de pacientes referidos ao nosso serviço, a necessidade de melhor entendimento das alterações maternas e fetais decorrentes da doença tireoidiana, além da necessidade de implementação de um protocolo de acompanhamento desses pacientes, motivaram a realização deste estudo.

1.1 OBJETIVOS

Este estudo foi realizado com os seguintes objetivos:

- a) Avaliar o *status* tireoidiano de gestantes portadoras de DG ativa e curada, correlacionando os níveis de hormônios tireoidianos e doses de medicações com as complicações maternas e fetais.
- b) Verificar a prevalência de complicações maternas em gestantes com DG e DG curada.
- c) Verificar a prevalência de complicações e disfunção tireoidiana em fetos e neonatos de gestantes com DG ativa e DG curada.
- d) Implementar um protocolo de atendimento aos recém-natos de mães com DG na UEP – HC-UFPR.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Distúrbios da função tireoidiana são observados com frequência quatro a cinco vezes maiores em mulheres, quando comparado aos homens, particularmente na idade reprodutiva (MACIEL; MAGALHÃES, 2008; ZÁRATE *et al.*, 2009). As doenças tireoidianas podem estar presentes em até 10% das gestantes, e as repercussões delas sobre a gestação são ainda maiores, tendo em vista as alterações hormonais e imunológicas próprias do estado gestacional, bem como a interdependência materno-fetal no que diz respeito aos hormônios tireoidianos e ao suprimento de iodo (GLINOER, 1997).

A ocorrência tanto de hipotireoidismo como hipertireoidismo, suas repercussões obstétricas e o risco de comprometimento fetal constituem um argumento sólido para a triagem de doenças tireoidianas e para o conhecimento do processo fisiopatológico destas alterações na gestante (BECKS; BURROW, 1991; GLINOER, 1998).

A eclosão das doenças tireoidianas autoimunes resulta de uma complexa inter-relação entre fatores genéticos e ambientais. Os fatores ambientais contribuem com 20-30% da suscetibilidade e incluem tabagismo, estresse, deficiência de selênio, deficiência de iodo, medicações, poluentes, infecções bacterianas ou virais, alergia, gestação e período pós-parto (TANDA *et al.*, 2009).

O hipertireoidismo apresenta uma incidência de 0,1 a 0,8 casos/1.000 mulheres/ano; na gestação a incidência é de aproximadamente 2/1.000 mulheres, e a causa principal é, em 85% dos casos, DG. Entre outras causas estão: adenoma tóxico, bócio multinodular tóxico, tireoidite subaguda ou silenciosa, mola hidatiforme, tireotoxicose gestacional transitória e tireotoxicose factícia (GLINOER, 1998).

A DG acomete principalmente mulheres na terceira e quarta década de vida e, quando não adequadamente tratada durante a gestação, pode acarretar complicações maternas e fetais, como abortamento, prematuridade e baixo peso ao nascer (GLINOER, 1998; CHAN; MANDEL, 2007).

O tratamento da DG durante a gestação pode ser inadequado por aspectos intrínsecos da fisiopatologia da doença, não aderência ao tratamento e alterações do metabolismo dos hormônios tireoidianos (BECKS; BURROW, 1991; CHAN; MANDEL, 2007).

Além das complicações maternas decorrentes da DG, podem ocorrer alterações da função tireoidiana fetal e neonatal, principalmente naqueles casos em que as mães

têm títulos elevados de TRAb, ou estão em tratamento com DAT. Hipotireoidismo primário, hipotireoidismo central ou hipertireoidismo ocorrem tanto no feto quanto no neonato, em geral, têm caráter reversível, mas podem ter repercussões sobre o desenvolvimento neuropsicomotor (LUTON *et al.*, 2005a). Por isso, tratamento adequado da doença durante a gestação é importante para a saúde materna e para prevenir alterações fetais e neonatais (JUNFEN *et al.*, 2005; LAURBERG *et al.*, 2009).

2.1 FISIOLOGIA DA GLÂNDULA TIREOIDE

A glândula tireoide é um dos maiores órgãos endócrinos, atingindo em adultos aproximadamente 15 a 20 gramas. Apresenta, porém, grande potencial de crescimento como nos casos de carência de iodo em que o peso da glândula pode atingir centenas de gramas. A tireoide é formada por dois lobos unidos pelo istmo; o lobo direito é normalmente maior e mais vascularizado do que o esquerdo e tende a aumentar mais nas doenças tireoidianas (LARSEN *et al.*, 2003).

A glândula é composta por unidades esféricas, denominadas folículos tireoidianos, constituídas por células foliculares que produzem os hormônios tireoidianos (HT). Os HT são armazenados no interior dos folículos sob a forma de colóide. Nos espaços interfoliculares encontram-se as células C, produtoras de calcitonina, um dos hormônios que participam da homeostase do cálcio (LARSEN *et al.*, 2003).

O eixo HHT é responsável pelo controle da síntese e secreção dos HT. O hormônio liberador de tireotrofina (TRH), produzido no hipotálamo, age nos tireotrofos da adenohipófise estimulando a síntese e liberação do TSH, o qual estimula a glândula tireoide a secretar T_4 e triiodotironina (T_3). O eixo é controlado por *feedback* negativo sobre o hipotálamo e a hipófise, exercido pelos HT (LaFRANCHI, 2006; RASHID; RASHID, 2007).

O T_3 suprime a liberação da molécula precursora do TRH (pré-pró-TRH) no hipotálamo, mas a síntese dessa molécula é inibida por ambos T_3 e T_4 , pois o T_4 sofre ação da desidrase tipo 2 no sistema nervoso central para formar T_3 (LARSEN *et al.*, 2003).

A etapa limitante da síntese de HT é a captação de iodo, mediada pelo TSH (LARSEN *et al.*, 2003).

Os HT são transportados no sangue ligados de forma não covalente a três proteínas: globulina ligadora da tiroxina (TBG), albumina e a transtiretina ou pré-albumina ligadora de tiroxina. A distribuição dos hormônios entre as proteínas ligadoras depende da afinidade de ambos e de sua concentração no plasma. Em um estado de homeostase, as frações ligadas de hormônios tireoidianos encontram-se em equilíbrio com a fração livre não ligada. A fração livre é a forma metabolicamente ativa do hormônio, e representa cerca de 0,04% do T_4 e 0,5% do T_3 (GLINOER, 1997; FISHER; GRUTERS, 2008).

A TBG é a mais abundante das proteínas transportadoras e cerca de dois terços do T_4 sérico de um indivíduo normal é carregado por ela, a qual apresenta uma alta afinidade pela tiroxina, vinte vezes maior do que pelo T_3 . Em situações com excesso de TBG, como a gestação, a proporção de hormônio carregado pela TBG aumenta para 75%; nestes casos os níveis de albumina e transtiretina permanecem estáveis, com uma leve tendência à diminuição ao final da gestação, provavelmente devido à hemodiluição por aumento do volume intravascular (GLINOER, 1997).

Enquanto praticamente todo o T_4 é originado da síntese na glândula tireoide, aproximadamente 25% do T_3 é secretado pela tireoide e 75% é produzido nos tecidos periféricos por desiodinação do T_4 circulante, mediante a ação das desiodases tipo I e II no anel fenólico do T_4 (LaFRANCHI, 2006; FISHER; GRUTERS, 2008).

As frações de T_4 e T_3 não ligados às proteínas transportadoras são mais altas em crianças e adolescentes, comparadas aos adultos, como pode ser visualizado na tabela 1 (LaFRANCHI, 2006).

TABELA 1 - VALORES DE REFERÊNCIA DA FUNÇÃO TIREOIDIANA EM NEONATOS, CRIANÇAS E ADULTOS JOVENS

IDADE	T_4 Livre (ng/dL)	T_4 (μ g/dL)	T_3 Livre (pg/dL)	T_3 (ng/dL)	TSH (μ m/L)	TBG (mg/dL)
Cordão umbilical	0,9-2,2	7,4-13,0		15-75	1,0-17,4	2,5-5,1
1-4 dias	2,2-5,3	14,0-28,4	180-760	100-740	1,0-39,0	
2-20 semanas	0,9-2,3	7,2-15,7	185-770	105-245	1,7-9,1	2,1-6,0
5-24 meses	0,8-1,8	7,2-15,7	215-720	105-269	0,8-8,2	
2-7 anos	1,0-2,1	6,0-14,2	215-700	94-241	0,7-5,7	2,0-5,3
8-20 anos	0,8-1,9	4,7-12,4	230-650	80-210	0,7-5,7	1,8-4,2
21-45 anos	0,9-2,5	5,3-10,5	210-440	70-204	0,4-4,2	1,8-4,2

FONTE: Adaptado de LaFranchi (2006)

Os hormônios tireoidianos agem através da ligação a um receptor nuclear específico ligado ao DNA, denominado receptor do hormônio tireoideano (TR). O mecanismo de ação envolve o controle da expressão dos genes em nível transcricional, acompanhado por modificações em níveis específicos do mRNA (RNA mensageiro).

O T_3 tem uma afinidade pelo TR 15 vezes mais alta que o T_4 , o que explica a sua função como o hormônio tireoidiano metabolicamente ativo (DAVIES; LARSEN, 2003; MASINI-REPISO; COLEONI; PELLIZAS, 2007).

Há dois genes responsáveis pela codificação dos TR: o gene do $TR\alpha$ no cromossomo 17 e o do $TR\beta$ no cromossomo 3. A ativação dos genes $TR\alpha$ e $TR\beta$ ocorre de forma semelhante e determina a síntese de proteínas ativas responsáveis pelos efeitos dos hormônios tireoidianos nos tecidos, e que são respectivamente $TR\alpha$ -1, $TR\beta$ -1, $TR\beta$ -2 e $TR\beta$ -3. Os tecidos apresentam preferências específicas para a expressão de determinado tipo de TR; no hipotálamo e hipófise o $TR\beta$, particularmente o $TR\beta$ -2, é o receptor mais encontrado, e participa da regulação da função tireoidiana, pois o $TR\beta$ -2 sofre *down-regulation* pelo T_3 (FISHER; GRUTERS, 2008). O $TR\beta$ -2 também é expresso na cóclea, o $TR\beta$ -1 se expressa em todos os tecidos, apesar de seu mRNA ter maior expressão no fígado, rins, cérebro e coração. O mRNA do $TR\alpha$ -1 também é encontrado no cérebro e, em níveis mais baixos, no tecido musculoesquelético, nos pulmões e no coração. O $TR\beta$ -3 se expressa em níveis muito baixos, porém é mais abundante no fígado e rins, em comparação com outros tecidos (LARSEN *et al.*, 2003).

Os HT são inativados a rT_3 (T_3 reverso), T_2 e derivados sulfatados de T_3 e T_4 , todos sem atividade biológica, pela ação das desidases (FISHER; GRUTERS, 2008).

2.2 ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA NA GESTAÇÃO

Na gestação ocorrem várias modificações na fisiologia tireoidiana, que resultam no aumento da síntese dos HT; estas mudanças dependem da disponibilidade de iodo da dieta e da integridade da estrutura da tireoide. As principais alterações encontradas são: aumento das concentrações da TBG, ação da gonadotrofina coriônica humana (hCG) sobre a tireoide materna, aumento da necessidade de iodo, aumento do volume da tireoide materna, modificações do estado imunológico e atividade de desidinação da placenta (GLINOER, 1997, 2004).

A maior necessidade de iodo na gestação decorre do aumento da TBG, estimulado pelo estrogênio, e do aumento do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular, que aceleram o *clearance* plasmático de iodo. Outras alterações fisiológicas envolvidas no aumento da necessidade de iodo são o estímulo da tireoide pela hCG

no final do primeiro trimestre e a influência da desidrase tipo III placentária (GLINOER, 2004; LAZARUS, 2005b).

A gestação funciona como uma situação de restrição de iodo, e com a deficiência de iodo há repercussões importantes para mãe e feto, levando à estimulação sustentada da glândula, hipotiroxinemia e bociogênese. Devido a esses efeitos recomenda-se suplementação de iodo a todas as gestantes e mulheres em lactação, por meio de suplementos vitamínicos enriquecidos com iodo, que forneçam uma ingesta de 200-250µg/dia desse halogênio (GLINOER, 1997, 2004).

Os estrogênios acarretam aumento das concentrações séricas da TBG, tanto por estímulo de sua síntese quanto pela produção da isoforma sializada desta proteína, que apresenta meia-vida mais longa, pois sua metabolização hepática é mais lenta. Dessa forma, há aumento dos níveis séricos de T_3 e T_4 total, atingindo níveis uma vez e meio maiores que em mulheres não gestantes; os níveis de T_3 e T_4 atingem um platô por volta de 12 a 14 semanas de gestação. A TBG pode atingir valores de 30-40mg/L, e esse aumento rápido e pronunciado da TBG é acompanhado por tendência a diminuição de T_3 e T_4 livres e resulta em estímulo do eixo HHT. Com a evolução da gestação, há diminuição progressiva dos níveis de T_4 livre (SHANKAR; KILVERT; FOX, 2001, CHAN; MANDEL, 2007; MACIEL; MAGALHÃES, 2008).

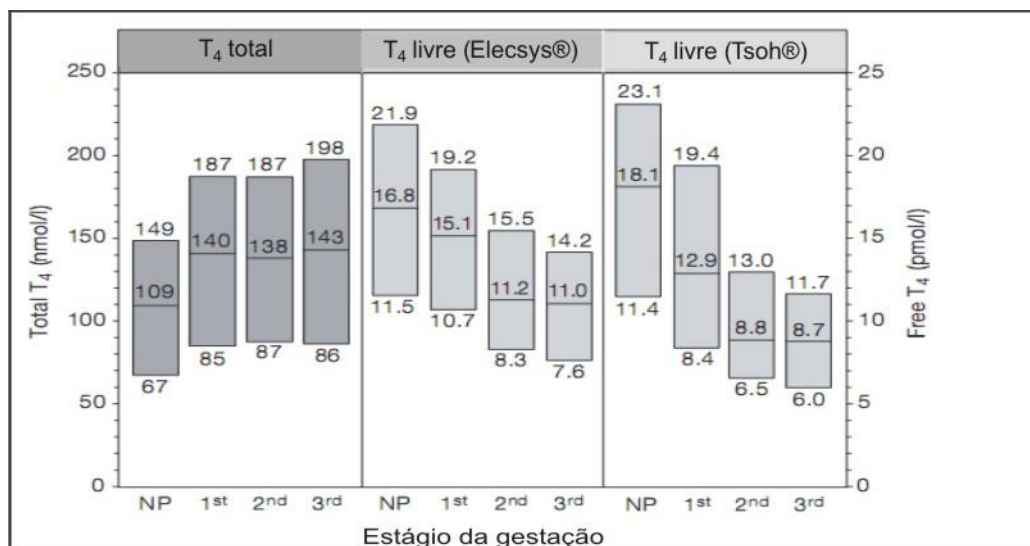


GRÁFICO 1 - VALORES DE T_4 TOTAL E T_4 LIVRE POR TRIMESTRE DE GESTAÇÃO

FONTE: Adaptado de Chan e Mandel (2007)

NOTA: NP: não gestante (n= 62), 1st: primeiro trimestre (n=105); 2st: segundo trimestre (n= 39); 3st: terceiro trimestre (n= 64).

Os níveis de TSH também apresentam flutuações durante a gestação, pois há um aumento da síntese de HT estimulado pela hCG, especialmente no final do primeiro trimestre de gestação, leva à diminuição dos valores de TSH neste período (CHAN; MANDEL, 2007).

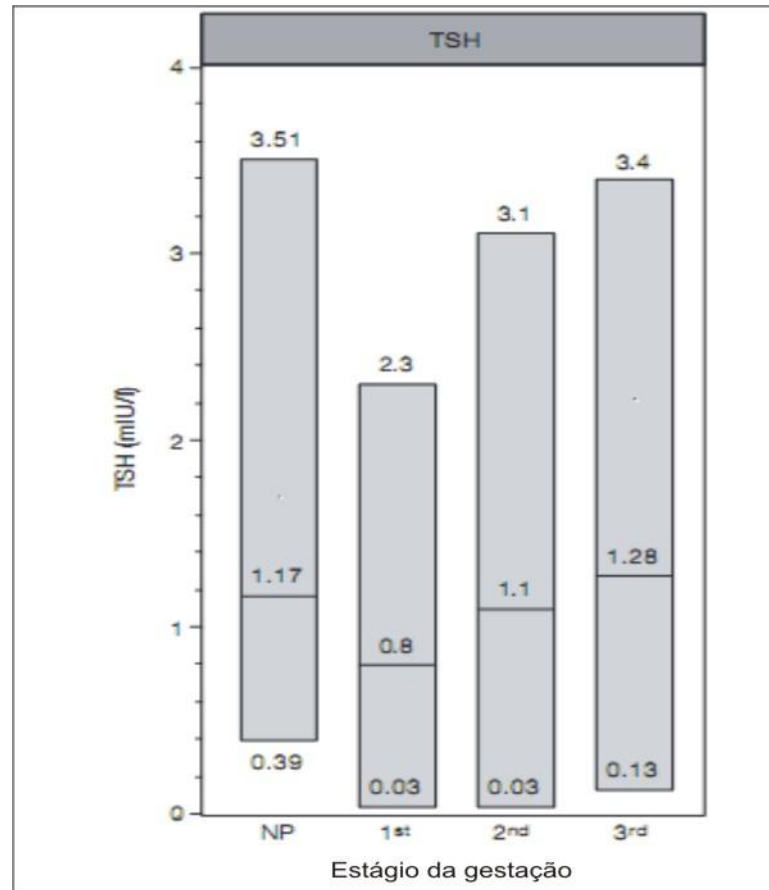


GRÁFICO 2 - CONCENTRAÇÃO DE TSH SÉRICO POR TRIMESTRE DE GESTAÇÃO

FONTE: Adaptado de Chan e Mandel (2007)

No primeiro trimestre da gestação ocorre estímulo direto da tireoide materna pelas concentrações elevadas de hCG; este aumento atinge valores máximos entre a oitava e a décima quarta semana de gestação e é acompanhado por inibição do eixo HHT (Figura 1). A molécula de hCG tem homologia estrutural com as moléculas de TSH, por isso a molécula de hCG é capaz de se ligar ao receptor de TSH das células foliculares tireoidianas e exercer seus efeitos estimulatórios pela ativação dos mensageiros intracelulares, como AMP cíclico, promovendo aumento temporário do T_4 livre e redução dos níveis de TSH (MACIEL; MAGALHÃES, 2008). Na maioria das gestações, esse efeito estimulatório da hCG sobre a tireoide é de curta duração e

geralmente não é detectável. Para ser clinicamente aparente e levar à tireotoxicose gestacional, a concentração sanguínea de hCG deve estar acima de 50.000 a 75.000UI/L e se manter elevada por período prolongado. Sabe-se que os baixos níveis séricos de TSH estão associados com concentrações significativamente elevadas de hCG intacto e de subunidade β -hCG livre (GLINOER, 1997; LAZARUS; KAKLAMANO, 2007; FISHER; GRUTERS, 2008).

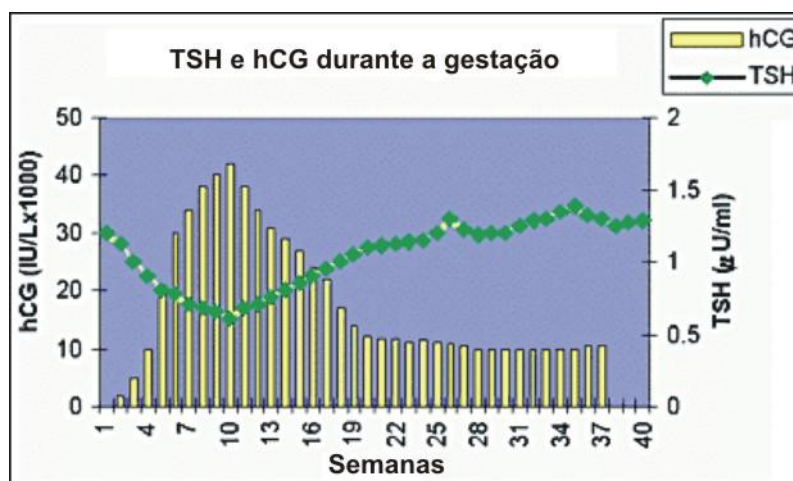


FIGURA 1 - NÍVEIS DE TSH E hCG DURANTE A GESTAÇÃO
 FONTE: Adaptado de Burrow e Golden (2002)

A definição dos valores normais de TSH na gestação é difícil, pois cerca de 18% das mulheres apresentam concentrações de TSH no primeiro trimestre abaixo dos níveis de referência estabelecidos para mulheres não gestantes (CHAN; MANDEL, 2007). Estudos atuais determinaram níveis de TSH na gestação entre 0,03-2,3mU/l, em gestantes saudáveis. A mediana dos valores séricos de TSH durante o segundo e terceiro trimestre aumenta, respectivamente, para 0,03-3,10mU/L e 0,13-3,4mU/L, níveis menores que os usados atualmente como padrão de referência, conforme visto no gráficos 1 e 2 (ABALOVICH *et al.*, 2007).

Durante toda a gestação há modificação do metabolismo dos hormônios maternos por meio de sua desiodação pela placenta. Três enzimas catalisam a desiodação dos hormônios tireoidianos nos tecidos humanos: a desiodase tipo I, que parece não ter sua atividade modificada na gestação e é responsável pela desiodinação do T_4 em T_3 na maioria dos tecidos periféricos; a desiodase tipo II, expressa na placenta, hipófise, cérebro e tecido adiposo marrom, cuja função principal é manter a produção maior de T_3 local, quando as concentrações de T_4 materno são reduzidas,

pois age preferencialmente no T_4 transformando-o em T_3 ; e a desidase tipo III, que converte T_4 em rT_3 e T_3 em T_2 , e que tem ampla atividade placentária, o que explica as concentrações baixas de T_3 e altas de rT_3 , características do metabolismo dos hormônios tireoidianos fetais (GLINOER, 1997; FISHER; GRUTERS, 2008; MACIEL; MAGALHÃES, 2008).

A tireoglobulina (TG) é a proteína da matriz tireoidiana, e seus níveis representam de forma sensível, mas inespecífica, uma situação de estímulo da tireoide. Os níveis séricos de TG encontram-se elevados na gestação, e podem ser observados já no primeiro trimestre, porém aumento mais pronunciado é visto nos estágios finais da gestação. As alterações da TG neste caso se devem à estimulação transitória da tireoide pela hCG, ao aumento dos valores de TSH e ao aumento da relação molar T_3/T_4 , que sugere secreção preferencial de T_3 pela gestante. Entretanto, alterações da tireoglobulina se correlacionam principalmente com o aumento do volume tireoidiano e podem ser um marcador sensível de estímulos bociogênicos na gestação, como nos casos de deficiência de iodo (GLINOER, 1997).

A glândula tireoide normal tem capacidade de adaptação às alterações próprias da gravidez; entretanto, doença tireoidiana e(ou) deficiência de iodo comprometem essa capacidade de adaptação (MACIEL; MAGALHÃES, 2008).

2.3 FUNÇÃO TIREOIDIANA FETAL

No início da gestação, as necessidades fetais de hormônios tireoidianos são supridas através da passagem transplacentária de hormônios maternos. O T_4 atravessa a placenta livremente, porém a presença da desidase tipo III no tecido placentário constitui uma barreira efetiva, que permite uma menor passagem de T_4 , pois este é parcialmente inativado a rT_3 , protegendo o feto do excesso de hormônios tireoidianos (MORREALE de ESCOBAR; OBRÉGON; ESCOBAR del REY, 2004; FISHER; GRUTERS, 2008).

Desde o início da gestação já é possível detectar receptores nucleares de hormônios tireoidianos no tecido cerebral fetal, demonstrando a importância destes hormônios para o desenvolvimento neurológico (MORREALE de ESCOBAR; OBRÉGON; ESCOBAR del REY, 2004).

Por volta de 10-12 semanas de gestação, com o aumento da expressão do gene do cotransportador sódio-iodo (NIS), a tireoide fetal torna-se capaz de concentrar iodo, acumular colóide e produzir TG. Com 20 semanas de gestação, o receptor do TSH torna-se capaz de responder ao estímulo do TSH, e também aos anticorpos antirreceptor de TSH. A placenta não é permeável ao TSH, mas permite a passagem de iodo, devido à presença do transportador sódio-iodo nos trofoblastos (DAVIES; LARSEN, 2003; CHAN; MANDEL, 2007).

Como a capacidade da hipófise de sintetizar e secretar TSH não é aparente até 10 a 12 semanas, o crescimento e desenvolvimento iniciais da tireoide fetal não parecem ser dependentes do TSH. Subsequentemente, ocorrem várias mudanças na hipófise e na função tireoidiana, provavelmente devido à maturação do eixo hipotalâmico-hipofisário e ao aumento da secreção de TRH; as concentrações de TSH aumentam entre 18 e 26 semanas de gestação, e a partir de então os níveis fetais permanecem maiores que os maternos. Esses valores mais altos refletem um limiar de *feedback* negativo mais elevado para controle do TSH durante a vida fetal devido à imaturidade do eixo (DAVIES; LARSEN, 2003).

Os níveis circulantes de T_3 permanecem relativamente baixos, contrastando com os valores de T_4 livre, que se aproxima dos valores encontrados na circulação materna a partir da 28.^a semana de gestação. Isso é explicado principalmente pela ação aumentada da desidase tipo III nos tecidos fetais, especialmente no fígado (DAVIES; LARSEN, 2003).

O T_4 materno atravessa a placenta durante toda a gestação, porém este evento é mais significativo no primeiro trimestre, antes da síntese fetal de hormônios tireoidianos, embora persista também na segunda metade da gestação, em menor intensidade, devido ao aumento da expressão de desidase tipo III, não apenas na placenta, mas também em alguns tecidos fetais, como pulmões e pele. A passagem transplacentária do T_4 é importante para proteger fetos com hipotireoidismo congênito dos danos cerebrais decorrentes da hipotiroxinemia, permitindo o nascimento de bebês sem danos neurológicos causados pelo hipotireoidismo (MORREALE de ESCOBAR; OBRÉGON; ESCOBAR del REY, 2004; CHAN; MANDEL, 2007).

Na segunda metade da gestação, quando a tireoide fetal produz T_4 , a ingestão adequada de iodo pela gestante é fundamental para fornecer substratos para a síntese dos hormônios tireoidianos. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a ingestão diária de 250µg/dia de iodo é suficiente para atender ao aumento da demanda na

gestação. Como a placenta apresenta desidase tipo III, que inativa principalmente T_4 , mas também o T_3 provenientes da circulação materna, ela é um fornecedor suplementar de iodo para o feto (CHAN; MANDEL, 2007; MACIEL; MAGALHÃES, 2008).

A baixa produção e os níveis reduzidos de T_3 , e o alto grau de inativação dos metabólitos ativos, sugerem que o metabolismo dos hormônios tireoidianos fetais é fortemente orientado para a inativação do T_4 , presumivelmente para evitar a termogênese tecidual e o potencial estado anabólico devido ao rápido crescimento fetal (FISHER; GRUTERS, 2008).

A correlação positiva entre os níveis plasmáticos de T_4 e a utilização de oxigênio e glicose, e o baixo metabolismo observado em fetos com hipotireoidismo, sugerem que o T_4 , mais do que o T_3 , é o responsável pela regulação do metabolismo basal fetal (FISHER; GRUTERS, 2008).

2.4 INTERAÇÕES MATERNO-FETAIS

O eixo HHT fetal funciona como uma unidade independente do eixo HHT materno. A passagem transplacentária de TSH da mãe para o feto é nula, mas o mesmo não ocorre com o T_4 materno, pois, em crianças com hipotireoidismo congênito por deficiência de tireoperoxidase ou atireose, as concentrações de T_4 no sangue do cordão umbilical são, em geral, um terço a metade das concentrações normais. Como estas alterações ocorrem num período fundamental para o desenvolvimento neurológico do feto, a presença de baixas concentrações maternas de T_4 pode resultar em deficit neurológico irreversível na criança (MACIEL; MAGALHÃES, 2008). Quando o gradiente de concentração materno-fetal de T_4 é alto, há passagem significativa da tiroxina para a circulação fetal, o que pode causar repercussões clínicas devido à capacidade do cérebro fetal aumentar a eficiência da conversão de T_4 em T_3 ; entretanto, em função da atividade da desidase tipo III placentária, este efeito é minimizado (LARSEN *et al.*, 2003).

Várias drogas e hormônios com efeitos potenciais sobre o eixo HHT fetal atravessam a barreira placentária, entre eles iodo, tionamidas, bloqueadores beta-adrenérgicos, TRH, somatostatina e anticorpos estimuladores e bloqueadores da tireoide (MACIEL; MAGALHÃES, 2008).

A placenta é totalmente permeável à passagem do TRH materno; porém, tanto a placenta quanto tecidos glandulares fetais, principalmente o tecido pancreático, são capazes de sintetizar TRH, o qual possui estrutura idêntica ao TRH hipotalâmico (FISHER; GRUTERS, 2008).

2.5 FUNÇÃO TIREOIDIANA NO NEONATO

Após o parto, o TSH sérico aumenta rapidamente, atingindo um pico aos trinta minutos de vida extrauterina, e retorna aos valores iniciais em 48 horas. Este pico neonatal de TSH ocorre em resposta à marcada redução da temperatura ambiental após o parto, e pode atingir valores de até 70mU/L aos 30 minutos de vida extrauterina. Os níveis médios de T_4 no sangue de cordão são ao redor de 12 μ g/dL, as concentrações de TBG são elevadas, mas não tão altas quanto no soro materno. Nos bebês a termo, as concentrações de T_4 livre são discretamente menores que as das mães, as concentrações de T_3 são baixas, em torno de 50ng/dL, e as de T_3 reverso elevadas (KAWAHARA; YOKOYA, 2002; LARSEN *et al.*, 2003; FISHER; GRUTERS, 2008).

As concentrações de T_4 , T_3 e tireoglobulina aumentam rapidamente após o nascimento, levando a um estado de hipertireoidismo fisiológico nas primeiras horas de vida. O pico de TSH contribui para o aumento das concentrações séricas de T_3 , mas a conversão extratireoideana de T_4 em T_3 pela desiodase tipo I ou II é o principal responsável por esse aumento (LARSEN *et al.*, 2003).

As concentrações de T_3 reverso aumentam durante as primeiras 24 horas de vida pós-natal, como resultado do aumento de T_4 , mas retornam aos valores normais no quinto dia de vida. Por volta do décimo dia de vida, os níveis de T_3 e T_4 estão baixos, mas ainda excedem os valores normais de crianças maiores e indivíduos adultos. Os níveis de T_3 são levemente mais altos no primeiro ano de vida, mas se reduzem gradualmente para os valores normais encontrados em adultos (KAWAHARA; YOKOYA, 2002; LARSEN *et al.*, 2003).

Neonatos prematuros também apresentam elevação de TSH após o parto, porém com pico atenuado em relação aos dos bebês de termo, sendo mais tardio e com menor amplitude. Isso ocorre devido à imaturidade do eixo HHT e sugere um estado de deficiência fisiológica de TRH. Além de níveis mais baixos do TSH,

observa-se valores menores de T_3 , T_4 , T_4 livre e TBG, que apresentam correlação com a idade gestacional, conforme descrito na figura 2 (LARSEN *et al.*, 2003).

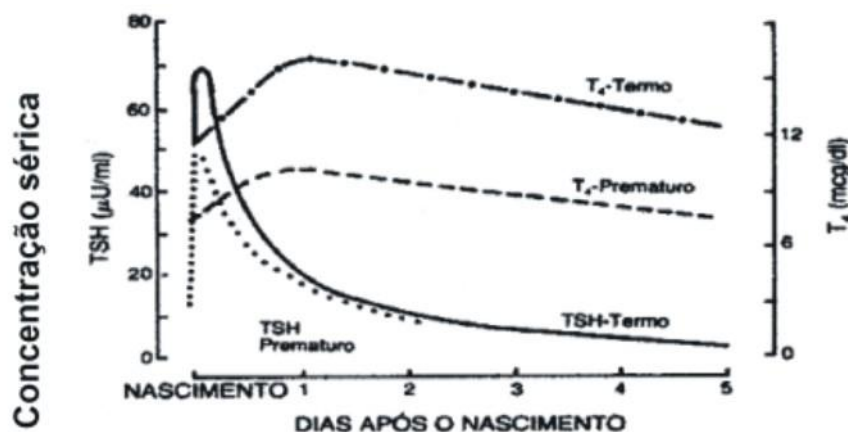


FIGURA 2 - CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE TSH E T_4 EM CRIANÇAS A TERMO E PREMATURAS NOS PRIMEIROS CINCO DIAS DE VIDA
 FONTE: Adaptado de Larsen *et al.* (2003).

Fontes periféricas de TRH (placenta e pâncreas) podem contribuir para elevar os níveis de TRH fetal e neonatal, além disso, podem ser responsáveis, em parte, pela estimulação do TSH no feto, antes do aumento da concentração hipotalâmica de TRH (FISHER; GRUTERS, 2008).

A necessidade diária de reposição de hormônios tireoidianos por quilo de peso é maior em crianças e neonatos do que em adultos. A dose diária de levotiroxina 10-15µg/kg em neonatos, comparados a 1,6µg/kg em adultos (LARSEN *et al.*, 2003).

Os valores de função tireoidiana, de acordo com a idade dos neonatos, estão descritos na tabela 2.

TABELA 2 - PARÂMETROS NORMAIS DE FUNÇÃO TIREOIDIANA DE 2 ATÉ 6 SEMANAS DE IDADE

PARÂMETRO TIREOIDIANO	VARIANÇÃO NORMAL
T_4	6,5-16,3µg/dL (84-210nmol/L)
T_3	100-300ng/dL (1,5-4,6nmol/L)
T_4 Livre	0,9-2,2ng/dL (12-28pmol/L)
TSH	1,7-9,1mU/L (1,7-9,1µU/mL)
TBG	1,0-4,5mg/dL (160-750nmol/L)
TG	10-250ng/mL (15-375pmol/L)

FONTE: adaptado de Fisher e Gruters (2008)

2.6 DOENÇAS TIREOIDIANAS NA GESTAÇÃO

2.6.1 Hipotireoidismo na gestação

O hipotireoidismo apresenta prevalência de 1-10% da população geral, e incide principalmente em mulheres. Aproximadamente 2,5% das gestantes podem ter hipotireoidismo subclínico e apenas 0,3% apresentam hipotireoidismo franco. A frequência do hipotireoidismo previamente à gestação ainda não é bem definida, mas estima-se que seja em torno de 0,3%-0,5% (GLINOER, 1998; MANDEL, 2004; ABALOVICH *et al.*, 2007).

A presença de hipotireoidismo subclínico ou franco pode associar-se a efeitos adversos para o feto, que podem ser prevenidos com a terapia adequada com levotiroxina (GLINOER, 1998; MACIEL; MAGALHÃES, 2008).

Em todo mundo, a deficiência de iodo é a causa mais comum de hipotireoidismo na gestação. No Reino Unido, 40% das gestantes apresentam deficiência de iodo. Como a passagem de T₄ materno é fundamental para o desenvolvimento do sistema nervoso central do feto, especialmente no primeiro trimestre, a deficiência de iodo e o consequente hipotireoidismo materno podem ser extremamente prejudiciais ao desenvolvimento cerebral, pelo comprometimento da migração radial dos neurônios, os quais tendem a se localizar em sítios heterotópicos, entre o córtex e o hipocampo. Em casos graves pode haver cretinismo endêmico, o qual se caracteriza por retardo mental grave, surdo-mudez e síndrome piramidal ou extrapiramidal nos neonatos (MORREALE de ESCOBAR; OBREGÓN; ESCOBAR del REY, 2000; RASHID; RASHID, 2007; MORREALE de ESCOBAR; OBREGÓN; ESCOBAR del REY, 2007).

Em áreas suficientes de iodo, a doença tireoidiana autoimune crônica (tireoidite linfocítica ou tireoidite de Hashimoto) é a causa mais frequente, haja vista a prevalência dos autoanticorpos antitireoidianos na população feminina (GLINOER, 1998). Causas menos frequentes incluem hipotireoidismo pós-tratamento cirúrgico ou actínico da DG ou pós-tireoidectomia total por tumores malignos da glândula (MACIEL; MAGALHÃES, 2008). Várias medicações, como iodo, DAT, lítio e amiodarona podem causar hipotireoidismo, tanto na mãe quanto no concepto (PAVAN-SENN *et al.*, 2007). Etiologias mais raras de hipotireoidismo, como sarcoidose, amiloidose, hemocromatose,

cistinose e tireoidite de Riedel, não foram relatadas durante a gestação (RASHID; RASHID, 2007).

Hipotireoidismo central e gravidez constituem uma associação extremamente rara e quando ocorre deve-se ter em mente que as concentrações de TSH estão normais, baixas ou discretamente elevadas, mas as concentrações de T_4 estarão baixas (LARSEN *et al.*, 2003; MACIEL; MAGALHÃES, 2008). Uma causa rara de hipotireoidismo central é a mutação do gene do receptor do TRH, a qual se caracteriza por valores baixos de hormônios tireoidianos com valores normais de TSH, que não respondem ao estímulo com TRH. Nesses pacientes os níveis plasmáticos de prolactina também não se elevam após o TRH. Duas pacientes descritas por Bonomi *et al.*, portadoras de mutações do gene do receptor do TRH deram à luz a crianças sem comprometimento das funções cognitivas (BONOMI *et al.*, 2009).

O hipotireoidismo subclínico, cuja prevalência é de 2-5% das gestações, caracteriza-se por TSH elevado, com T_4 livre normal. Atualmente, sabe-se que, quando os valores de T_4 livre encontram-se abaixo do décimo percentil por volta de 12 semanas de gestação, o bebê tem um risco seis vezes maior de apresentar alterações do desenvolvimento neuropsicomotor (RASHID; RASHID, 2007). Crianças cujas mães apresentaram valores de TSH elevados na primeira metade da gestação apresentaram uma leve, mas significativa, redução nos escores de quociente de inteligência (QI), avaliados entre 07 e 08 anos, comparados com filhos de mães eutireoideas. Ainda, é importante ressaltar que placenta prévia, anemia, hemorragia pós-parto, parto prematuro, baixo peso ao nascimento e *distress* respiratório neonatal são mais prevalentes em gestantes com hipotireoidismo subclínico (GÄRTNER, 2009; OKOSIEME; LAZARUS, 2010).

O hipotireoidismo diminui a fertilidade devido à maior frequência de ciclos anovulatórios, que são cerca de duas a três vezes mais frequentes que em mulheres sem doença tireoidiana. Entretanto, 34% das mulheres com hipotireoidismo podem engravidar, inclusive aquelas com hipotireoidismo franco (GLINOER, 1997, 1998; ABALOVICH *et al.*, 2007).

Embora não exista consenso para a triagem universal para disfunção tireoidiana na gestação ou em mulheres em fase reprodutiva, é recomendado reconhecer os grupos de mulheres que apresentam maior risco para desenvolver hipotireoidismo. Neste grupo incluem-se aquelas com diagnóstico de hipotireoidismo prévio à gestação e em tratamento com levotiroxina, pacientes com bócio associado a sinais de hipotireoidismo ou hipertireoidismo, pacientes com história prévia ou antecedentes

familiares de DTAI, pacientes portadoras de *diabetes mellitus* tipo 1 ou outra doença autoimune, história prévia de condições que diminuem a reserva tireoidiana como radiação para cabeça e pescoço, tratamento de doença tireoidiana com iodo radioativo ou cirurgia e mulheres com antecedentes de parto prematuro ou aborto. Nestes casos, a dosagem de TSH deve ser realizada na primeira consulta de pré-natal ou no momento do diagnóstico da gravidez e, quando indicado, instituir o tratamento com levotiroxina (MANDEL, 2004; ABALOVICH *et al.*, 2007; MACIEL; MAGALHÃES, 2008). Glinoer e Spencer são favoráveis à mensuração de TSH, em todas as gestantes, como rotina do pré-natal, para garantir diagnóstico precoce das disfunções tireoidianas que podem acometer a gestante e permitir adequado seguimento pré-natal (GLINOER; SPENCER, 2010).

O diagnóstico clínico de hipotireoidismo na gestação é difícil de ser estabelecido, a não ser quando os sinais e sintomas são mais evidentes, pois durante a gravidez cansaço, ganho de peso, queda de cabelos, bradicardia, constipação intestinal e intolerância ao frio, podem estar presentes. Bócio na gravidez não significa, necessariamente, presença de hipotireoidismo ou hipertireoidismo (LAZARUS, 2005a; MACIEL; MAGALHÃES, 2008).

O diagnóstico laboratorial do hipotireoidismo é baseado no achado de níveis aumentados de TSH, confirmando a forma primária da doença. A distinção entre o hipotireoidismo subclínico e a forma franca é feita pelas concentrações de T₄ livre, normais no primeiro e diminuídas no segundo, levando-se em consideração a idade gestacional. A determinação dos anticorpos antitireoperoxidase (ATPO) e antitireoglobulina (AATG) confirma a origem autoimune do hipotireoidismo (MACIEL; MAGALHÃES, 2008; GÄRTNER, 2009).

A presença de anticorpos antitireoidianos é mais comum em mulheres com hipotireoidismo (40-60%) comparadas a mulheres eutireoidianas (11%); porém, é importante lembrar que os anticorpos antitireoidianos, principalmente o ATPO, podem ser negativos em até 25% das pacientes cuja biópsia é positiva para tireoidite autoimune (MANDEL, 2004). A presença de anticorpos no início da gestação aumenta o risco de desenvolvimento de hipotireoidismo no decorrer da gravidez; portanto, esses anticorpos são marcadores úteis para identificar as mulheres com maior risco de hipotireoidismo (ABALOVICH *et al.*, 2007). Entretanto, ecografia de tireoide pode revelar hipotrofia tireoidiana em até 25% das mulheres com TSH elevado e anticorpos negativos,

sugerindo maior sensibilidade da ecografia para o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto que a mensuração de anticorpos (GLINOER, 1997).

O risco de aborto é maior no primeiro trimestre de gestação e pode estar associado à ativação generalizada do sistema imune, o que pode ser evidenciado pela presença de anticorpos antitireoidianos (GLINOER, 1998; MENIF *et al.*, 2008).

Em geral, crianças de mães hipotireoideas são aparentemente saudáveis, sem evidências de disfunção tireoidiana, mostrando que não houve deficiência de iodo intraútero. Entretanto, existe uma taxa maior de mortalidade perinatal e baixo peso ao nascimento. Uma relação causal com hipotireoidismo é difícil de se estabelecer uma vez que essas pacientes têm alteração de fertilidade, engravidam mais tarde do que mulheres eutireoideas, embora, em decorrência do hipotireoidismo, essas mães tenham maior incidência de anemia e alterações nutricionais (GLINOER, 1997).

Hipotireoidismo franco durante a gestação pode se associar a alterações neuropsicológicas nas crianças, relacionadas ao suprimento insuficiente de hormônios tireoidianos maternos para o feto na primeira metade da gestação (GLINOER, 1998; MORREALE de ESCOBAR; OBREGÓN; ESCOBAR del REY, 2000; MENIF *et al.*, 2008).

Em relação à reposição de hormônios tireoidianos em mulheres gestantes com hipotireoidismo previamente diagnosticado, há uma série de fatores que contribuem para o aumento das necessidades de hormônios tireoidianos, tais como: aumento das concentrações de TBG, aumento da hCG, aumento da atividade da desidrase tipo III no segundo e terceiro trimestres e alterações da volemia e distribuição sanguínea (MACIEL; MAGALHÃES, 2008, TANDA *et al.*, 2009). Ainda, durante a gestação, a necessidade do aumento da dose de levotiroxina pode ser devido à diminuição da absorção do hormônio pelo uso frequente de suplementos vitamínicos contendo cálcio e ferro, que podem formar complexos insolúveis com a tiroxina, reduzindo sua absorção. Recomenda-se um intervalo de pelo menos quatro horas entre a ingestão de levotiroxina e dos suplementos vitamínicos (RASHID; RASHID, 2007; MACIEL; MAGALHÃES, 2008).

Em geral, existe necessidade de incremento de 10 a 150% da dose de levotiroxina, com média de 40-50%, em relação à dose utilizada antes da gestação. Mulheres com DTAI têm reserva tireoidiana preservada e por isso requerem incrementos menores da dose de reposição que aquelas com antecedentes de tireoidectomia cirúrgica ou radioativa (GLINOER, 1997). Kaplan mostrou que gestantes que tiveram ablação tireoidiana por ^{131}I ou cirurgia necessitaram de aumento de 76% da dose de

levotiroxina, comparado com 47% daquelas com tireoidite de Hashimoto (KAPLAN, 2003). Estudo de Loh *et al.*, comparou as necessidades de aumento da dose de levotiroxina em gestantes com diagnóstico prévio de hipotireoidismo primário, hipotireoidismo pós-ablação com ^{131}I ou tireoidectomia para DG e hipotireoidismo pós-tratamento cirúrgico e ^{131}I para câncer de tireoide. Gestantes com DG necessitaram de aumento de 51 e 70%, no primeiro e segundo trimestres, respectivamente; aquelas com câncer, 9 e 21%, e as com hipotireoidismo primário, 11 e 16% (LOH *et al.*, 2009).

Em relação à triagem na gestação, recomenda-se dosagem de TSH e anticorpos antitireoidianos logo após o diagnóstico da gravidez. Idealmente deve-se dosar ATPO e AATG, porém havendo limitações financeiras, a melhor opção é dosar apenas o ATPO, que é positivo em 75-80% das mulheres com DTAI (GLINOER, 1997; LUTON *et al.*, 2005b).

Se o TSH for menor que 2,0mUI/ml e os anticorpos negativos, não é necessário seguimento da gestante. Se o TSH é maior que 4,0mUI/ml, independente da positividade dos anticorpos, ela deve ser considerada hipotireoidea, deve ser submetida à avaliação de T_4 livre e ultrassonografia de tireoide. Confirmado hipotireoidismo, deve-se iniciar tratamento com levotiroxina, e a função tireoidiana deve ser monitorizada a cada dois ou três meses (GLINOER, 1998).

Se a gestante apresenta anticorpos positivos, porém em títulos baixos, com TSH abaixo de 2,0mUI/ml, não é necessário iniciar tratamento. Porém deve-se realizar monitorização do TSH no sexto mês de gestação e no pós-parto (MANDEL, 2004).

Nas gestantes com altos títulos de anticorpos e TSH entre 2,0-4,0mUI/ml no início da gestação, deve-se dosar T_4 livre; se este apresentar concentrações baixas ou no limite inferior da normalidade deve-se iniciar tratamento com levotiroxina, usualmente na dose de 50-150mcg/dia ou 2mcg/kg de peso atual/dia, conforme descrito no quadro 1. As concentrações de TSH e T_4 deverão ser mensuradas após quatro semanas do início do tratamento, e a meta é que os valores de TSH estejam abaixo de 2,5mU/L no primeiro trimestre de gestação ou de 3mU/L no segundo e terceiro trimestres (GLINOER, 1998; MACIEL; MAGALHÃES, 2008; GLINOER, 2003).

QUADRO 1 - TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO NA GESTAÇÃO

DOSE INICIAL DE LEVOTIROXINA	150mcg/dia ou 2mcg/kg de peso atual/dia
Reajustes de dose	
TSH > 4 e ≤ 10 mU/mL	Adicionar 50mcg/dia
TSH > 10 e ≤ 20 mU/mL	Adicionar 75mcg/dia
TSH > 20 mU/mL	Adicionar 100mcg/dia

FONTE: Adaptado de Maciel e Magalhães (2008)

O ideal é que o eutireoidismo seja alcançado o mais rápido possível, ou que as mulheres estivessem eutireoidianas antes da concepção. Assim, o primeiro passo em mulheres com hipotireoidismo que desejam engravidar é otimizar seu tratamento, com uso adequado da levotiroxina, mantendo as concentrações de TSH em valores de até 2,5mU/L antes da concepção (ABALOVICH *et al.*, 2007). O manejo do hipotireoidismo na gestação é sumarizado no fluxograma da figura 3.

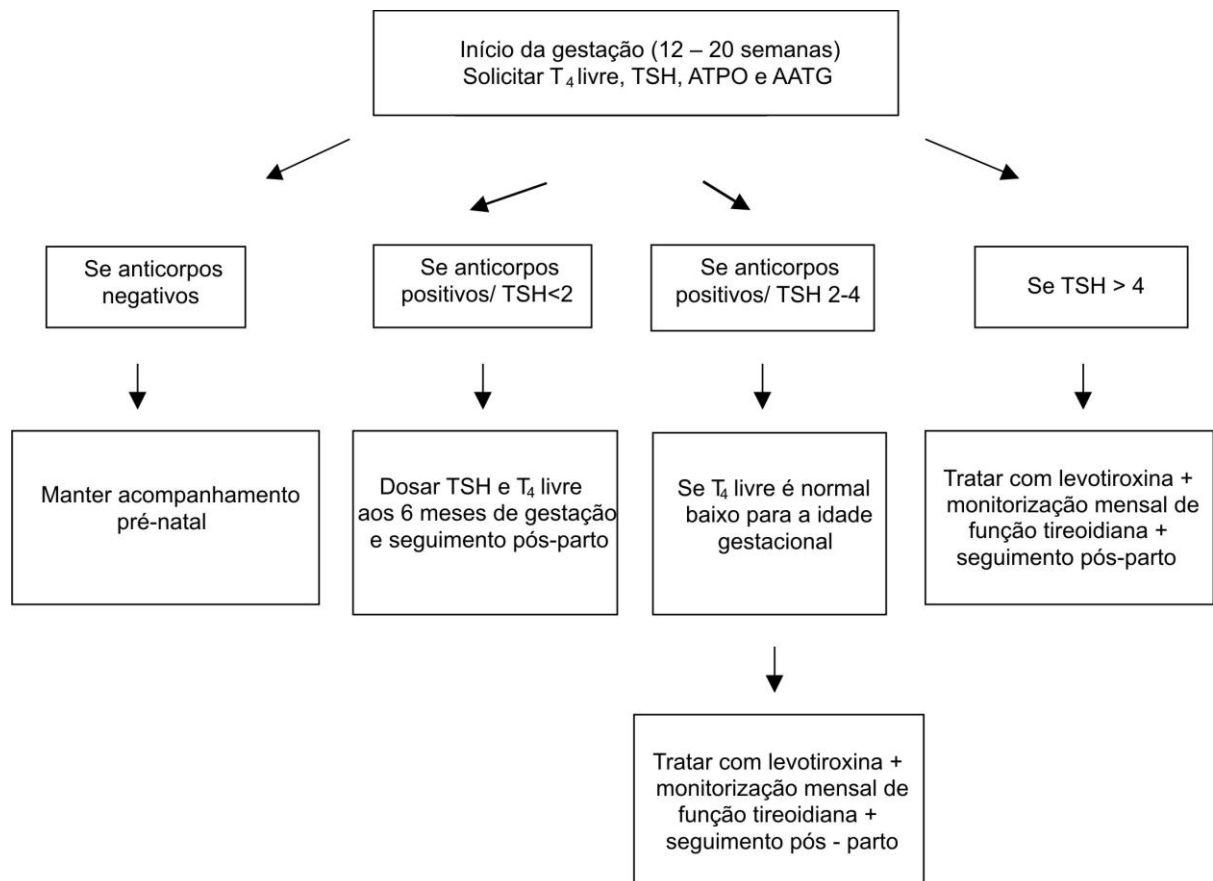


FIGURA 3 - ALGORITMO PARA TRIAGEM DE DTAI

FONTE: Adaptado de Glinoer (2003)

Nota: TSH expresso em mU/L

2.6.1.1 Implicações do hipotireoidismo na gestação

Estudos mais antigos indicavam ocorrência elevada de abortos espontâneos em mulheres grávidas hipotireoidianas, porém atualmente houve melhora no prognóstico destas gestações devido à melhoria dos cuidados pré-natais. A incidência e a gravidade das complicações para a gestante, como maior risco de desenvolvimento

de pré-eclâmpsia, são maiores nas pacientes com hipotireoidismo, atingindo 44% das mulheres com hipotireoidismo franco e 17% daquelas com hipotireoidismo subclínico. O tratamento adequado do hipotireoidismo diminui significativamente a ocorrência de DHEG (MANDEL, 2004).

Mulheres hipotireoideas ao se tornarem gestantes apresentam risco aumentado de complicações obstétricas como aborto, anemia, miopatia (fraqueza muscular proximal ou mialgia), sofrimento fetal, descolamento prematuro de placenta e complicações perinatais. O tratamento com levotiroxina diminui a ocorrência destas complicações, mas não suprime totalmente o risco de seu desenvolvimento (GLINOER, 1997, 1998; AMERICAN THYROID ASSOCIATION, 2005).

O mecanismo exato pelo qual a deficiência de hormônios tireoidianos leva ao TPP, descolamento de placenta e outras complicações na gestação ainda é desconhecido (MANDEL, 2004). Contudo, é consenso que os hormônios tireoidianos são necessários para o desenvolvimento normal da placenta. Trabalho de parto prematuro e doenças vasculares como pré-eclâmpsia e descolamento prematuro de placenta, podem ser causados por alteração da implantação placentária. Em gestantes com hipotireoidismo franco a incidência de anemia, descolamento prematuro de placenta e hemorragia pós-parto é de 31%, 19% e 19%, respectivamente (RASHID; RASHID, 2007).

Gestantes com hipotireoidismo subclínico com 20 semanas de gestação têm o dobro de partos prematuros, comparadas com gestantes eutireoidianas. Por outro lado, gestantes que apresentam TPP têm incidência de hipotireoidismo subclínico três vezes maior (ABALOVICH *et al.*, 2007).

A associação de DHEG e hipotireoidismo materno é acompanhada de maior incidência de crianças com baixo peso ao nascimento, ocorrendo em 22% dos recém-natos de mães com hipotireoidismo franco e 9% das com hipotireoidismo subclínico (MANDEL, 2004).

Ainda em relação ao feto, *distress* fetal, definido como frequência cardíaca anormal durante o trabalho de parto, pode ocorrer com maior frequência quando a mãe apresenta hipotireoidismo na gestação, com prevalência de até 56% dos casos, principalmente se o TSH se mantém elevado até o parto, comparado a 3% dos casos de *distress* fetal em pacientes eutireoidianas. Há também aumento do risco de morte fetal (3,8%) nos casos de mães hipotireoideas, comparado a mulheres eutireoideas (0,9%) (MANDEL, 2004).

A incidência de malformações congênitas não está aumentada nas crianças de mães com hipotireoidismo (MACIEL; MAGALHÃES, 2008).

A principal complicação do hipotireoidismo materno durante a gestação é o risco de alteração do desenvolvimento neurológico do conceito. Há relatos de valores mais baixos QI (quociente de inteligência) em filhos de mães com hipotireoidismo inadequadamente tratado na gestação; esses valores são em média sete pontos mais baixos que os de filhos de mães eutireoidianas. Há também risco três vezes maior para desenvolvimento de transtornos de aprendizagem em filhos de mães que apresentaram hipotireoidismo na gestação (ABALOVICH *et al.*, 2007).

Comprometimento neuropsicomotor caracterizado por diminuição das habilidades motoras e perceptivas, habilidades visual e espacial e controle motor fino têm sido relacionados ao tratamento inadequado do hipotireoidismo durante a gestação, definido por TSH entre 5-7mU/L. Na idade pré-escolar observou-se que a redução da inteligência global era inversamente proporcional aos valores de TSH no terceiro trimestre de gestação (ABALOVICH *et al.*, 2007).

2.6.2 Hipertireoidismo na gestação

A prevalência de hipertireoidismo na gestante varia de 0,05% a 0,2% de todas as gestações. A etiologia mais frequente é a DG, que responde por 90% a 95% dos casos, e se caracteriza pela presença de autoanticorpos estimuladores do receptor de TSH, cujos títulos diminuem com a evolução da gestação (MACIEL; MAGALHÃES, 2008).

O TRAb é um anticorpo policlonal, que inclui anticorpos estimulantes do receptor de TSH e anticorpos bloqueadores do receptor de TSH. Se o TRAb estimulador é dominante, há risco de hipertireoidismo fetal e (ou) neonatal; se o TRAb bloqueador é predominante, pode ocorrer hipotireoidismo fetal e (ou) neonatal (ABALOVICH *et al.*, 2007).

Os anticorpos tipo TRAb que se ligam ao receptor do TSH constituem um *pool* de anticorpos com três atividades diferentes: estimuladora, bloqueadora e inibidora do receptor de TSH. Recebem denominações diferentes segundo a atividade que apresentam e podem ser identificados por métodos específicos. Os anticorpos inibidores

podem ser medidos por kits comerciais que avaliam a porcentagem de inibição da ligação do TSH ao seu receptor. Os anticorpos estimuladores são mensurados por meio de sua capacidade de estimular a produção do AMP cíclico na preparação de membranas de células que contém o receptor de TSH; este método é específico para dosar os anticorpos envolvidos na patogênese da DG, mas geralmente não é utilizado na prática clínica. O último tipo de anticorpo é aquele que se liga ao receptor e bloqueia a atividade estimuladora do TSH. Esses anticorpos podem ser clinicamente significativos, pois podem causar hipotireoidismo, mas, como os anteriores, não são de uso corrente na clínica (KUNG; JONES, 1998).

As gestantes com DG podem ser divididas em três categorias clínicas: aquelas com DG ativa, diagnosticada antes da gestação, em tratamento ou não com DAT; aquelas que estão em remissão ou consideradas curadas após tratamento prévio com DAT, ablação com iodo radioativo ou tireoidectomia; e aquelas com diagnóstico efetuado durante a gestação, embora pudessem ter a doença previamente à gestação, mas sem diagnóstico estabelecido (GLINOER, 1998).

Gestantes com DG em remissão podem apresentar recorrência da doença durante a gravidez, exacerbação clínica do hipertireoidismo durante tratamento com tionamidas e eutireoidismo, porém com títulos de TRAb elevados. Gestantes com DG ativa podem apresentar melhora da doença na gestação devido às alterações imunológicas que ocorrem nesta fase (CHAN; MANDEL, 2007).

Em geral, tanto a tireoidectomia como as tionamidas utilizados no tratamento da DG são seguidas pelo desaparecimento gradual do TRAb. Entretanto, o tratamento com iodo radioativo caracteriza-se por aumento dos níveis de TRAb (LAURBERG *et al.*, 2009).

Recorrência da DG tem sido associada a um breve período de eutireoidismo antes da gestação. Clinicamente, a recorrência ocorre com maior frequência entre 10-15 semanas de gestação, mas comumente ela ocorre no período pós-parto (CHAN; MANDEL, 2007; LAURBERG *et al.*, 2009). Rotondi *et al.* reportaram 84% de recorrência em pacientes em remissão que haviam sido tratadas com DAT por pelo menos 12 meses; em 90% a recorrência ocorreu no período pós-parto. Na maioria dos casos a recorrência do hipertireoidismo foi observada entre seis a doze meses após a suspensão do tratamento (ROTONDI *et al.*, 2008).

O curso da doença na gestação é variável, com cerca de 30% das gestantes apresentando remissão na metade do terceiro trimestre (CHAN; MANDEL, 2007).

O padrão de anticorpos geralmente flutua durante a gravidez, refletindo o curso da doença, mas pode permanecer estável especialmente nas gestantes com baixos níveis de anticorpos. O TRAb pode ser detectado no primeiro trimestre, mas os valores frequentemente diminuem durante o segundo e terceiro trimestres, podendo se tornar indetectáveis; além disso, sua atividade funcional pode mudar durante a gestação, de estimuladora para bloqueadora (AMINO *et al.*, 2003; BRAND; LIÉGEOIS; LANGER, 2005; LAURBERG *et al.*, 2009).

Kung e Jones relataram mudanças na atividade do TRAb durante a gestação, de estimuladora para bloqueadora do receptor de TSH, o que contribui para a melhora do curso clínico da DG na gestação ou para o aparecimento de hipotireoidismo na gestante. Sabe-se que os títulos de TRAb estimulador (TSAb) diminuem com o avanço da gestação; há aumento dos anticorpos TRAb bloqueadores (TSBAbs) no segundo e terceiro trimestres, e os títulos de TRAb inibitório (TBII) permanecem estáveis. Essas mudanças sugerem que há alterações na atividade de vários clones de células B, específicas para diferentes epítomos no receptor de TSH (KUNG; JONES, 1998; BRAND; LIÉGEOIS; LANGER, 2005).

Sabe-se que durante a gestação há um predomínio de citocinas relacionadas a um padrão de resposta imunológica tipo 2, que mimetiza uma resposta materna celular imunomediada contra o feto. Por outro lado, ocorrem mudanças profundas no sistema imune durante a gestação influenciando o curso de diversas doenças autoimunes, caracterizadas por *down-regulation* da resposta imune T *helper* 1 (Th1). No período pós-parto, há uma recuperação do padrão imunológico pré-concepção, com piora das doenças tireoidianas autoimunes. A imunidade no pós-parto é caracterizada pelo retorno do predomínio da resposta Th1, responsável pela reativação das doenças tireoidianas autoimunes (ROTONDI *et al.*, 2008; OKOSIEME; LAZARUS, 2010).

2.6.2.1 Diagnóstico da doença de Graves na gestação

O diagnóstico clínico de quadros leves ou moderados de hipertireoidismo na gravidez, em geral, é mais difícil, pois gestantes exibem sinais hiperdinâmicos semelhantes aos do hipertireoidismo, tais como: taquicardia, palpitações, dispnéia durante exercícios físicos, intolerância ao calor, pele quente e alterações da pressão

arterial. Alguns sinais são fundamentais para alertar o obstetra para o diagnóstico de hipertireoidismo: fraqueza muscular proximal, dificuldade em subir escadas, presença de bócio, oftalmopatia, perda de peso ou dificuldade de ganhar peso apesar de apetite normal e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (CHAN; MANDEL, 2007).

Outros sintomas que sugerem hipertireoidismo incluem: irritabilidade, nervosismo, sudorese aumentada, prurido, insônia, aumento da frequência de evacuações e dificuldade de se relacionar com outras pessoas (MESTMAN, 2004).

Envolvimento ocular é pouco frequente na gestação, mas pode se manifestar com irritação ocular, fotofobia, lacrimejamento frequente, edema periorbitário, dor retrorbitária e diplopia (DAVIES; LARSEN, 2003).

No exame físico a paciente apresenta sinais de inquietude, incapacidade em manter-se sentada, tremor de extremidades e outros sintomas hipercinéticos, hiperreflexia, hiperemia facial, eritema palmar, pele quente, queda de cabelos e distrofias ungueais. Vitiligo pode ser encontrado em até 10-15% das pacientes com DG. Precórdio hiperdinâmico, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca devem ser pesquisados em todas as gestantes com hipertireoidismo. No exame oftalmológico podem-se observar exoftalmia, retração palpebral, quemose e incapacidade em ocluir totalmente os olhos; estes sinais são mais comuns em pacientes tabagistas (MESTMAN, 2004).

Dermopatia é uma manifestação rara, presente em apenas 5% das mulheres com DG, na maioria dos casos localiza-se na região pré-tibial de uma ou ambas as pernas; as lesões são hiperpigmentadas, endurecidas, sem sinais inflamatórios e ocasionalmente se apresentam como lesões nodulares (MESTMAN, 2004).

A glândula tireoide, em geral, apresenta aumento que varia de duas a seis vezes em relação ao tamanho normal, com consistência firme, às vezes irregular, e com um lobo mais proeminente que outro; sopro e frêmito em decorrência da circulação hiperdinâmica geralmente estão presentes (DAVIES; LARSEN, 2003).

O diagnóstico laboratorial é confirmado pelo achado de níveis subnormais de TSH e valores elevados de T_4 total e livre e T_3 . É importante lembrar que 15% das gestantes normais apresentam TSH suprimido no primeiro trimestre da gestação devido às alterações fisiológicas descritas anteriormente; por isso é importante a dosagem de T_4 total e T_4 livre. Por vezes os níveis de T_4 livre podem estar no limite superior da normalidade ou apenas levemente aumentados; nestes casos a confirmação do hipertireoidismo é feita pela dosagem de T_3 total e T_3 livre (MESTMAN, 2004).

A determinação do TRAb é indicada para mães com história prévia de terapia actínica para DG, gestantes que realizaram tireoidectomia durante a gravidez, mães com DG ativa, gestantes com história de fetos ou neonatos prévios com hipertireoidismo, em gestantes em remissão após terapia com DAT, presença de taquicardia, bócio fetal ou retardo de crescimento intrauterino diagnosticados por ultrassonografia (MESTMAN, 2004; PATIL-SISODIA; MESTMAN, 2010).

Os níveis de TRAb estão aumentados na maioria dos pacientes com DG. Apesar de não serem cruciais para o diagnóstico da DG, sua pesquisa na gestação é importante, pois está associado a implicações clínicas, como causa de hipertireoidismo fetal. Há diversos métodos laboratoriais para determinação do TRAb, a maioria deles mede a atividade estimuladora da imunoglobulina, os valores normais revelam atividade estimuladora inferior a 130%. Valores acima de 500% apresentam risco elevado de hipertireoidismo fetal. Pode-se também dosar a atividade das imunoglobulinas inibidoras da ligação do TSH, os valores normais são inferiores a 10%, pacientes com DG têm atividade entre 10 a 100%. O risco de hipotireoidismo fetal aumenta quando os níveis dessas imunoglobulinas são superiores a 50%. O risco de hipertireoidismo fetal é significativamente maior quando os níveis de TRAb são maiores do que cinco vezes o valor máximo normal, após 24-28 semanas de gestação. Portanto recomenda-se a realização de dosagem de imunoglobulinas estimuladoras ou inibidoras da ligação ao receptor de TSH com 24-28 semanas de gestação (MESTMAN, 2004; ABALOVICH *et al.*, 2007, PATIL-SISODIA; MESTMAN, 2010).

A dosagem dos anticorpos ATPO e AATG deve ser realizada, pois eles são marcadores de DTAI e estão elevados na maioria dos pacientes com DG. Sua determinação é indicada em pacientes nos quais a etiologia do hipertireoidismo é duvidosa e (ou) a dosagem do TRAb não é disponível (LAURBERG *et al.*, 2009).

Avaliação tireoidiana por ultrassonografia com *Doppler* colorido pode auxiliar no diagnóstico de hipertireoidismo por DG em relação a outras etiologias, pois o uso de cintilografia com isótopos radioativos é contraindicado na gestação. Parâmetros ecográficos que sugerem DG são: aumento da vascularização do parênquima tireoidiano e pico de velocidade sistólica maior que 50cm/segundo. Outros parâmetros utilizados para o diagnóstico etiológico incluem relação T_3/T_4 maior que 20 e métodos de dosagem de TSH de terceira geração que detectam valores muito baixos (HARI KUMAR *et al.*, 2008).

2.6.2.2 Diagnóstico diferencial da doença de Graves na gestação

A DG deve ser diferenciada de outras doenças que ocorrem na gestação e apresentam quadro clínico semelhante, como a tireotoxicose gestacional e a fase hipertireoidea da tireoidite autoimune (CHAN; MANDEL, 2007).

A tireotoxicose gestacional transitória tem prevalência de 2-3% das gestações, ou seja, é dez vezes mais frequente que a tireotoxicose por DG, porém há relatos de que pode ocorrer em até 26% das gestações. Sua etiologia é decorrente do aumento dos hormônios tireoidianos mediada pela gonadotrofina coriônica humana, no final do primeiro e início do segundo trimestre de gestação (CHAN; MANDEL, 2007; TAGAMI *et al.*, 2007).

Aproximadamente metade das gestantes com essa forma de hipertireoidismo apresentam perda de peso ou ausência de ganho de peso, taquicardia e fadiga inexplicada. Hiperemese é frequentemente associada às formas mais intensas, e muitas vezes requerem a hospitalização da paciente. Geralmente, o TSH encontra-se suprimido, com normalização após resolução do quadro, e a normalização do T₄ livre ocorre em paralelo ao decréscimo dos níveis de hCG. Na maioria das gestantes não é necessário o uso de DAT, e quando necessárias são utilizadas por poucas semanas, pois os sintomas podem ser controlados com bloqueadores beta-adrenérgicos (GLINOER, 1998; LAURBERG *et al.*, 2009).

A tireotoxicose gestacional transitória geralmente ocorre na presença de níveis anormalmente altos de hCG, principalmente em gestações gemelares, nas quais os níveis de hCG podem ser superiores a 100.000 U/L até a sexta semana de gestação (GLINOER, 2003; LUTON *et al.*, 2005b).

Em algumas gestantes de feto único os níveis de hCG podem ser mais elevados em relação à maioria das gestantes, e esses níveis permanecem altos por um período maior. Acredita-se que tais gestantes possam apresentar variantes moleculares anormais do hCG, que têm meia-vida maior, explicando os níveis elevados por período mais longo; ou variantes com maior atividade tireotrópica. Outra explicação para a tireotoxicose gestacional seria uma desregulação transitória da produção de hCG, particularmente devido à produção do β -hCG, uma etapa limitante na formação da molécula heterodimérica intacta de hCG nesta fase da gestação (GLINOER, 1998; RASHID; RASHID, 2007).

Outra forma de tireotoxicose ligada à gestação é o hipertireoidismo subclínico, definido por valores subnormais de TSH, associado com valores normais de T_3 e T_4 livres. Esta entidade acomete 1,7% das gestantes, porém não é associado a complicações gestacionais e fetais. Contudo, em longo prazo, as mulheres com essa forma de hipertireoidismo apresentam maior risco para desenvolver osteoporose, doença cardiovascular ou progressão para tireotoxicose franca ou hipotireoidismo (RASHID; RASHID, 2007).

A mola hidatiforme e o coriocarcinoma se acompanham de concentrações extremamente elevadas de hCG, e hipertireoidismo bioquímico é detectado em 50% das pacientes. O tratamento cirúrgico dessas situações normaliza a função tireoidiana, porém o uso de tionamidas e beta-bloqueadores pode ser necessário, especialmente nas pacientes com formas clínicas graves (MACIEL; MAGALHÃES, 2007).

Hipertireoidismo gestacional recorrente, associado a uma mutação do gene do receptor do TSH, no domínio extracelular, tornando-o hipersensível a níveis normais de hCG, tem sido descrito (MACIEL; MAGALHÃES, 2007).

Outras causas raras de hipertireoidismo na gestação, incluem: adenoma tóxico e bócio multinodular tóxico e tumor hipofisário secretor de TSH, cujo diagnóstico é baseado no encontro de TSH normal, com níveis elevados de T_3 e T_4 , elevação da relação molar subunidade alfa dos hormônios glicoprotéicos/TSH e imagem do tumor à ressonância magnética ou tomografia computadorizada de crânio (MESTMAN, 2004; RASHID; RASHID, 2007).

Além das causas anteriormente descritas, a síndrome de resistência aos hormônios tireoidianos também é uma causa muito rara de hipertireoidismo na gestação, com elevado risco de abortos (três a quatro vezes maior, em relação à população geral), se o feto não for afetado pela mutação materna. Se o diagnóstico for feito no período pré-natal, o uso de DAT pode ser necessário para proteger o feto dos altos níveis circulantes de hormônios tireoidianos maternos, porém se a gestante apresentar resistência generalizada aos hormônios tireoidianos, pode ser feito tratamento da gestante com T_3 , para evitar que o hipotireoidismo materno prejudique o desenvolvimento neurológico fetal (ANSELMO *et al.*, 2004; CHANG; CHAMBERLAIN-SHEA; CARR, 2005; REFETOFF, 2005; MASSAAD *et al.*, 2007; BOIX *et al.*, 2007).

2.6.2.3 Manejo da doença de Graves na gestação

Na triagem para DG na gestante, deve-se inicialmente mensurar os níveis de TSH e ATPO no início da gestação, idealmente no primeiro trimestre (GLINOER, 2003; LAURBERG *et al.*, 2009). Se o TSH está suprimido ou baixo ($<0,3\text{mU/L}$) e ATPO é positivo, deve-se dosar T_4 livre e TRAb. Se o TSH está suprimido e o ATPO é negativo, deve-se dosar T_4 livre e hCG, visando ao diagnóstico de tireotoxicose gestacional transitória (GLINOER, 1998).

Nas mulheres com história prévia de DG, ativa ou curada, os títulos de TRAb devem idealmente ser dosados no início da gestação e no segundo trimestre; se forem positivos devem ser monitorados juntamente com TSH e T_4 livre durante toda a gestação. Gestantes com TRAb negativo não necessitam de investigações adicionais ou monitoramento durante a gestação (LUTON *et al.*, 2005b).

Yamano *et al.*, em 1998, implementaram um programa de *triagem* de doença tireoidiana materna na gestação, na província de Hokaido. De 24.908 gestantes triadas, 1,4% apresentavam disfunção tireoidiana, 348 foram convocadas para avaliação clínica, destas 82 apresentavam hipertireoidismo e 75 hipotireoidismo. Isso permitiu o tratamento adequado das pacientes e diminuição significativa de complicações fetais e neonatais em relação às gestantes não submetidas à triagem (YAMANO *et al.*, 1998).

Quando o diagnóstico de DG é feito durante a gestação, deve-se iniciar tratamento com DAT, utilizando-se as menores doses capazes de manter a mãe eutireoidea ou levemente hipertireoidea. O tratamento, quando possível, deve ser descontinuado, o que em geral ocorre a partir do sexto mês. Nos casos de intolerância ou efeitos colaterais acentuados dessas medicações, indica-se tireoidectomia subtotal, preferencialmente no segundo trimestre da gestação (GLINOER, 1998).

A monitorização da eficácia do tratamento é feita com base nos valores de T_4 livre, mantendo-o no limite superior de normalidade; a monitorização baseada nos valores de T_4 total também é aceitável, desde que não haja nenhuma condição que altere o metabolismo/concentração da TBG. O TSH não deve ser usado como parâmetro de monitorização, pois seus níveis podem se manter suprimidos até seis meses após restauração do eutireoidismo, com consequente aumento indevido dos antitireoidianos e desenvolvimento de hipotireoidismo (GLINOER, 2003; LaFRANCHI, 2006).

2.6.2.4 Tratamento da doença de Graves na gestação

No tratamento da DG na gestação, é fundamental lembrar que dois pacientes estão sendo tratados, a mãe e o feto. Um equilíbrio deve ser atingido para otimizar o tratamento de um sem prejudicar o outro (CHAN; MANDEL, 2007; POLAK *et al.*, 2004).

Para o tratamento da DG as opções são: DAT, tratamento cirúrgico e tratamento com iodo radioativo. Além dessas alternativas, outras medicações podem ser utilizadas como adjuvantes para controlar os efeitos dos hormônios tireoidianos: betabloqueadores, corticosteróides e solução saturada de iodo (LAURBERG *et al.*, 1998).

Previamente à introdução das DAT, a perda fetal em gestantes afetadas por hipertireoidismo atingia 45%. As DAT foram introduzidas no tratamento de gestantes com DG em 1951, por Astwood, que utilizou apenas PTU no tratamento de gestantes sem ocorrência de mortalidade materna ou fetal. O tratamento de escolha até a década de 1970 era o uso de iodo seguido por tireoidectomia subtotal, porém vários estudos demonstravam alta incidência de bócio neonatal. Estudos subsequentes revelaram que a adequada titulação de DAT e a adição de extrato de hormônio tireoidiano tornam as mães eutireoidianas e previnem bócio neonatal. Nos últimos quarenta anos, as recomendações para tratamento com DAT superaram as indicações cirúrgicas (PATIL-SISODIA e MESTMAN, 2010).

O tratamento com DAT é recomendado para gestantes com hipertireoidismo moderado ou grave, mas não há um consenso quanto à definição da gravidade do hipertireoidismo; não existe dúvida quanto ao tratamento sempre que os valores de T_4 livre sejam $\geq 2,5\text{ng/dL}$. Nas gestantes assintomáticas, com progressão normal da gestação e com níveis de T_4 livre $< 2,5\text{ng/dL}$, recomenda-se acompanhamento clínico regular, sem DAT, pois, como foi assinalado anteriormente, é frequente a melhora espontânea do quadro de hipertireoidismo (MOMOTANI *et al.*, 1986; MANDEL; COOPER, 2001).

Entretanto, estudo recente de Momotani *et al.*, avaliou T_4 livre em sangue de cordão de 249 neonatos de mães com DG, em uso de DAT, cujas doses eram ajustadas regularmente a fim de manter o T_4 livre materno no limite superior ou até 10% acima dos valores de normalidade. Os autores mostraram que os níveis de T_4 livre dos neonatos estavam alterados apenas quando o T_4 livre materno era superior a $1,9\text{ng/dL}$.

Nesse grupo de neonatos, encontraram um paciente com hipotireoidismo central, cuja mãe apresentava T_4 livre de 2,1ng/dl (MOMOTANI *et al.*, 2006).

Em relação às DAT, as tionamidas são consideradas a primeira opção no tratamento da gestante. No Brasil somente o propiltiouracil (PTU) e o metimazol (MMZ) são disponíveis (CHAN; MANDEL, 2007).

Ambas inibem a síntese e a iodinação da tirosina, por inibir a ação da enzima tireoperoxidase. O PTU também bloqueia a conversão periférica de T_4 em T_3 , e ambas as drogas têm um discreto efeito imunossupressor, diminuindo a expressão de antígenos tireoidianos (RASHID; RASHID, 2007; GREGORY, 2008). O tempo médio para normalização da função tireoidiana após o início do tratamento com DAT é entre sete a oito semanas (DAVIES; LARSEN, 2003).

O PTU é a medicação mais utilizada no tratamento de gestantes, pois dados experimentais mostraram que ele se liga mais fortemente às proteínas que o MMZ e, por consequência, apresenta menor passagem transplacentária que este último (MANDEL; COOPER, 2001; CHATTAWAY; KLEPSE, 2007).

Entretanto, dados recentes mostram que ambas as drogas atravessam a placenta (SRISUPUNDIT *et al.*, 2008). Nos Estados Unidos, PTU é prescrito mais frequentemente devido aos possíveis efeitos teratogênicos do MMZ. Contudo, em outros países, MMZ e seu precursor carbimazol também são utilizados (SRISUPUNDIT *et al.*, 2008).

Estudos atuais não têm demonstrado correlação significativa entre a dose materna diária das DAT e o *status* da tireoide fetal. Elevação do TSH pode ser encontrada em 23% dos recém-nascidos de mães usando doses baixas de PTU (100mg/dia ou menos) e em 15% dos recém-nascidos de mães usando doses baixas de MMZ (10mg/dia ou menos) (CHAN; MANDEL, 2007).

Doses de antitireoidianos suficientes para manter níveis de T_4 livre normais nas gestantes podem ser excessivas para o feto, desencadeando hipotireoidismo fetal. Atualmente recomenda-se que as doses de antitireoidianos sejam individualizadas para manter os níveis de T_4 livre no terço superior do normal ou um pouco acima dos valores de referência para mulheres não gestantes (LAURBERG *et al.*, 2009).

O MMZ tem sido associado ao desenvolvimento de algumas anomalias congênitas como atresia de coanas, atresia esofágica e *aplasia cutis* (ausência congênita de pele, que usualmente afeta o couro cabeludo). Tais anomalias podem ocorrer como parte de uma embriopatia que também inclui atraso de desenvolvimento

neuropsicomotor, perda auditiva e alterações faciais dismórficas. Há também relatos de diversos casos de atresia de coanas ou esofágica isoladas, associadas ao uso de MMZ no primeiro trimestre de gestação (FAGUNDES *et al.*, 2007).

A incidência de *aplasia cutis*, por uso de MMZ, é cerca de 0,03%, muito semelhante à ocorrência espontânea deste defeito, que é de aproximadamente 1 em 2.000 nascidos vivos. Porém evidenciou-se aumento de três vezes na ocorrência de *aplasia cutis* em regiões da Espanha, em que o MMZ era administrado ilegalmente na alimentação de animais, com objetivo de ganho de peso acelerado, mostrando uma evidência epidemiológica para *aplasia cutis* e uso de MMZ (MOMOTANI, 1998; MANDEL; COOPER, 2001; CHATTAWAY; KLEPSE, 2007).

Desde a introdução do uso do PTU, em 1940, apenas um caso de hepatite neonatal e disfunção linfocitária, atribuído à passagem transplacentária de PTU, foi relatado (CHAN; MANDEL, 2007). A incidência de mal-formações congênitas em neonatos de gestantes com DG em tratamento com PTU é de 1,02%, o que não difere estatisticamente da incidência de mal-formações na população geral (MOMOTANI, 1998).

PTU pode causar insuficiência hepática fulminante, uma complicação que acomete 0,5% dos pacientes tratados e é mais comum em mulheres do que em homens. Considerando que há cerca de 3.000 a 4.000 casos de hipertireoidismo na gestação por ano, quatro a oito gestantes em uso de PTU podem ser afetadas por falência hepática. A mortalidade nos pacientes com insuficiência hepática induzida por PTU chega a 25% dos casos, e não se pode prever quais pacientes apresentarão essa complicação, pois não há associação com dose, idade ou tempo de uso da droga (PATIL-SISODIA; MESTMAN, 2010).

Segundo Cooper e Rivkees, em 2009, há dois trabalhos relatando insuficiência hepática na gestação devido ao uso de PTU, e dois relatos de injúria hepática em fetos cujas mães estavam tomando PTU na gestação (COOPER; RIVKEES, 2009).

As DAT podem provocar efeitos colaterais em 3-5% das pacientes tratadas, alguns deles graves, como agranulocitose em 0,1% dos casos, hepatite e vasculite. As complicações mais comuns de ambas as drogas são prurido e rash, que usualmente são resolvidos com medicações sintomáticas ou mudança para outro tipo de droga antitireoidiana, e em geral aparecem 2-6 semanas após o início da terapia. Outras complicações menos comuns são poliartrite migratória, síndrome *lupus-simile*, icterícia colestática e febre (MESTMAN, 2004).

Agranulocitose é uma complicação rara, que se manifesta por febre, gengivite com úlceras orais dolorosas e granulocitopenia. Em geral, ocorre nas primeiras 12 semanas após o início do tratamento e parece estar relacionada à dose da medicação. As pacientes devem ser alertadas para estes sinais no momento da prescrição da droga e advertidas a suspenderem o tratamento na presença destas alterações, e procurar um serviço de emergência para realizar contagem de leucócitos imediatamente (GREGORY, 2008; PATIL-SISODIA; MESTMAN, 2010).

Quando se faz o diagnóstico de hipertireoidismo durante a gestação deve-se iniciar o tratamento com PTU na dose 100mg a cada oito horas para os casos moderados ou graves. Se o hipertireoidismo persiste, deve-se aumentar gradualmente as doses do medicamento, até obtenção de níveis de T_4 livre normais ou discretamente aumentados. Muitas vezes, doses acima de 600mg/dia de PTU são necessárias em pacientes com adesão ruim ao tratamento ou devido às alterações farmacodinâmicas do PTU na gestação. Excepcionalmente, serão necessárias doses muito elevadas do medicamento, e nesses casos deve ser considerada a tireoidectomia. Para as pacientes em uso de MMZ que desejam engravidar, recomenda-se a mudança para PTU. Devido ao risco de *aplasia cutis* e de outras malformações relacionadas à exposição intrauterina ao MMZ, alguns autores recomendam o uso de PTU apenas no primeiro trimestre da gestação, dado o elevado risco de insuficiência hepática, seguido pela mudança para MMZ no segundo e terceiro trimestres de gestação. Porém essa recomendação ainda é controversa (MANDEL; COOPER, 2001; PATIL-SISODIA; MESTMAN, 2010).

Alguns autores sugerem que a terapia combinada de DAT e levotiroxina pode diminuir os riscos de hipotiroxinemia fetal, porém vários estudos evidenciaram que a reposição de levotiroxina não previne hipotiroxinemia fetal nas doses usualmente utilizadas para tratamento das gestantes. Contudo deve ser considerada nos casos de gestantes que utilizam doses muito elevadas de tionamidas (MANDEL; COOPER, 2001).

Os bloqueadores beta-adrenérgicos são úteis para o controle dos sintomas adrenérgicos do excesso de HT e para o preparo para tireoidectomia. Além de bloquear os efeitos periféricos dos HT, principalmente a taquicardia, os beta-bloqueadores podem bloquear a conversão periférica de T_4 em T_3 (RASHID; RASHID, 2007; LAURBERG *et al.*, 2009).

A droga mais usada é o propranolol em doses que variam de 20 a 40mg, duas a três vezes ao dia, pode-se usar também o atenolol, na dose de 25 a 50mg/dia, ou o esmolol por via intravenosa, na dose de 200µg/kg/minuto. Essas medicações podem ser tituladas para manter a frequência cardíaca abaixo de 90 batimentos/minuto. O uso contínuo de propranolol na gestação pode estar associado a retardo de crescimento intrauterino, bradicardia e hipoglicemia fetal. Há relato de aumento na incidência de abortos espontâneos em pacientes que utilizaram a combinação carbimazol e propranolol (24,2%) quando comparada ao uso isolado de carbimazol (5,5%) (MESTMAN, 2004).

Sais de iodo isolados ou combinados com tionamidas não são recomendados para tratamento de hipertireoidismo durante a gestação, visto que a passagem transplacentária do iodo pode associar-se ao desenvolvimento de bócio fetal, com risco de asfixia, e hipotireoidismo. Entretanto o iodo pode ser utilizado por curto período no controle da crise tireotóxica ou no preparo para tireoidectomia (CHAN; MANDEL, 2007).

A administração de iodo radioativo para diagnóstico ou tratamento é absolutamente contraindicada durante a gestação e a lactação. Por outro lado, a exposição fetal inadvertida ao iodo radioativo antes de 12 semanas de gestação não se associa à disfunção tireoidiana, mas, como ocorre num período crucial da organogênese, pode associar-se a risco de aborto, malformações, retardo de crescimento intrauterino, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e predisposição a malignidades (BERG *et al.*, 2008). As mulheres que inadvertidamente tenham sido expostas a ¹³¹I na gestação devem ser tratadas precocemente, por alguns dias, com iodetos e tionamidas para bloquear a organificação e limitar a reciclagem de iodo radioativo, reduzindo assim a exposição fetal à radiação (MATOS; AFONSO, 2003).

Num estudo envolvendo 182 fetos expostos inadvertidamente a doses terapêuticas de ¹³¹I no primeiro trimestre de gestação, foram reportados dois abortos espontâneos (1,1%), duas mortes intra-útero (1,1%), seis crianças com hipotireoidismo congênito (3,3%) e quatro crianças com retardo mental (2,2%). Até o momento não há dados suficientes para indicar interrupção da gestação, em casos de administração inadvertida de iodo radioativo à mãe (ABALOVICH *et al.*, 2007).

Berg, em 2008, descreveu duas gestantes com β-hCG urinário negativo, uma com DG e outra com remanescentes tireoidianos em linfonodos e tecido mamário após tireoidectomia por câncer papilífero, tratadas com 500MBq e 3.700MBq de ¹³¹I,

respectivamente. No primeiro caso, o feto (masculino) foi exposto à radiação de 10MBq na 18.^a semana de gestação, o que corresponde a 2% da dose materna. O conceito evoluiu com hipotireoidismo congênito por agenesia tireoidiana. No segundo caso (feto masculino), a exposição à radiação (cerca de 2.000MBq ou 260Gy) ocorreu na 20.^a semana, e evoluiu com morte fetal. É importante lembrar que nos dois casos a dosagem urinária de β -hCG negativa pode ser explicada pelo fato de que o pico de hCG ocorre entre oito e dez semanas de gestação e é menor em fetos masculinos (BERG *et al.*, 2008).

Tran *et al.* relataram em 2010, um caso de gestante exposta a tratamento de DG recidivante, tratada com ^{131}I , após dosagem de β -hCG urinário negativa; após quatro meses da exposição ao iodo, foi diagnosticada gravidez, e pelo ultrassom acredita-se que a exposição ocorreu por volta do oitavo dia pós-concepção. O neonato nasceu a termo e evoluiu com hipertireoidismo neonatal assintomático devido à presença de TRAb materno, sem necessidade de tratamento medicamentoso. Segundo os autores, não houve dano definitivo da tireoide fetal devido à precocidade da exposição, quando a glândula tireoide ainda não está totalmente formada e não é capaz de captar iodo, o que ocorre após a 10.^a semana de gestação (TRAN *et al.*, 2010).

Por isso, mulheres em idade fértil, candidatas ao tratamento com iodo radioativo, devem ser submetidas à dosagem de β -hCG plasmático e avaliação com ultrassonografia transvaginal (BERG *et al.*, 2008).

Em relação ao tratamento cirúrgico, há diversos riscos obstétricos e fetais, o que torna esta terapia uma escolha apenas para casos de difícil controle e em casos que põe em risco a saúde da mãe. As indicações cirúrgicas incluem: necessidade de doses muito elevadas de DAT para controle da doença (acima de 450mg/dia de PTU ou 30mg/dia de MMZ), bólios muito grandes, causando sintomas de disfagia ou obstrução de vias aéreas, falta de adesão ao tratamento medicamentoso ou reações adversas graves às drogas antireoidianas (CHAN; MANDEL, 2007; MESTMAN, 2004).

Como a cirurgia no primeiro trimestre está associada ao aumento no número de abortos, recomenda-se a tireoidectomia subtotal no segundo trimestre, idealmente entre a 22.^a - 24.^a semana. Se a paciente estiver hipertireoidea até o momento da cirurgia, deve-se administrar agentes beta-bloqueadores para manter a frequência cardíaca entre 80-100 batimentos/minuto após uma curta caminhada ou após subir escadas. Cálcio sérico deve ser medido após a cirurgia e a cada 12 horas nas

próximas 48 horas para detectar hipocalcemia. Tratamento com levotiroxina é iniciado poucos dias após a cirurgia (LAURBERG *et al.*, 2009).

Há vários relatos de hipertireoidismo fetal em crianças de mães submetidas à tireoidectomia no segundo trimestre de gestação, pois a cirurgia pode não levar à remissão imediata da tireotoxicose, altos níveis de TRAb podem persistir, atravessar a barreira placentária o que, associado à retirada das DAT após a cirurgia e início da terapia com levotiroxina, pode desencadear hipertireoidismo fetal. Portanto, deve-se monitorizar frequência cardíaca, tônus e crescimento fetal para diagnóstico precoce destes casos de hipertireoidismo (MESTMAN, 2004; LAURBERG *et al.*, 2009).

Zuppa *et al.* descreveram dois neonatos de mãe com DG, dos quais o primeiro apresentou hipertireoidismo neonatal grave, tratado com PTU, solução saturada de iodo, diazepam, digitálico e furosemida; esta criança apresentava TRAb positivo até o terceiro mês de vida. O segundo foi concebido dois anos após a mãe ter sido submetida à tireoidectomia subtotal, também apresentava TRAb positivo, porém desenvolveu hipertireoidismo leve, sem necessidade de tratamento. Os autores enfatizam que gestantes que tiveram DG submetidas à tireoidectomia subtotal podem manter positividade do TRAb e devem ser submetidas à triagem no pré-natal e acompanhamento do neonato (ZUPPA *et al.*, 2007).

2.6.2.5 Crise tireotóxica na gestação

A crise tireotóxica é um evento raro, cerca de 1-2% de todos os casos de hipertireoidismo durante a gestação. É uma emergência médica com alto risco de insuficiência cardíaca materna que ocorre em gestantes com DG grave não tratada ou inadequadamente controlada (RASHID; RASHID, 2007).

A crise tireotóxica é caracterizada pelos seguintes sinais e sintomas: febre alta, sudorese profusa, taquicardia sinusal ou de origem ectópica, arritmia cardíaca, edema agudo de pulmão, insuficiência cardíaca congestiva, tremores, inquietude, delírio ou psicose franca. No início do quadro podem ocorrer náuseas, vômitos e dor abdominal. Na continuação do processo pode aparecer apatia, estupor, coma e hipotensão. Se a condição não for reconhecida, o paciente pode ir a êxito letal. Este quadro clínico em uma paciente com história preexistente de tireotoxicose ou em

presença de bócio ou exoftalmia, ou ambos, é suficiente para estabelecer diagnóstico, e tratamento de emergência não deve esperar a confirmação laboratorial. Embora os valores de T_3 e T_4 estejam elevados, não existe correlação entre o nível de T_4 livre e a gravidade dos sintomas. Comumente a tireotoxicose está associada a fatores desencadeantes como eclâmpsia, placenta prévia, trabalho de parto, incisão para cesariana, trauma, cetoacidose diabética e infecção (DAVIES; LARSEN, 2003; MESTMAN, 2004; CHAN; MANDEL, 2007).

O tratamento inclui admissão em unidade de terapia intensiva para tratamento de suporte como administração de oxigênio, controle hidroeletrólítico e tratamento da hiperpirexia, DAT, solução saturada de iodo, corticosteróides, bloqueadores beta-adrenérgicos, medidas de resfriamento do corpo e tratamento das causas precipitantes. No controle da febre deve-se evitar administração de ácido acetilsalicílico, pois esta droga aumenta os níveis de hormônios tireoidianos livres. O manejo da insuficiência cardíaca congestiva requer altas doses de digoxina e o tratamento da causa infecciosa deve ser feito com antibióticos de amplo espectro (MESTMAN, 2004; CHANG; MANDEL, 2007; RASHID; RASHID, 2007).

Como o PTU bloqueia a conversão periférica de T_4 em T_3 , é usualmente preferido em relação ao MMZ. As drogas podem ser administradas por sonda nasogástrica ou por via retal em pacientes incapazes de receber medicação por via oral. PTU é administrado na dose de 600- 800mg imediatamente, seguido por 150-200mg a cada quatro a seis horas (CHAN; MANDEL, 2007).

Solução de iodo deve ser administrada após o início da tionamida, para não contribuir para a síntese de hormônios tireoidianos. Em geral, utiliza-se iodeto de potássio via oral, uma a duas horas após a administração do PTU, e repete-se a dose a cada oito horas para bloquear a liberação de hormônios tireoidianos pela glândula. Pode-se também utilizar iodeto de sódio 0,5-1,0g intravenoso, a cada oito horas (RASHID; RASHID, 2007).

Dexametasona, na dose de 2mg, por via intravenosa ou intramuscular, a cada seis horas (nas primeiras 24 horas), é utilizada para diminuir a liberação de hormônios tireoidianos e bloquear a conversão periférica de T_4 em T_3 . Uma outra opção é o uso de hidrocortisona, 50-80mg a cada oito horas, que também diminui a conversão periférica de T_4 em T_3 (MESTMAN, 2004).

Propranolol 20-80mg, por via oral, a cada 4-6 horas ou 6mg, intravenoso (1-2mg a cada 5 minutos), e então 1-10mg a cada 4 horas é usado para inibir os

efeitos adrenérgicos do excesso de hormônios tireoidianos. Para pacientes com história de asma, quando os beta-bloqueadores são contraindicados, podem-se utilizar reserpina (1,5mg intramuscular a cada 4-6 horas), guanetidina (1mg/kg, por via oral, a cada 12 horas) ou diltiazem (60mg por via oral, a cada 6-8 horas) (RASHID; RASHID, 2007).

Fenobarbital, na dose de 30-60mg, por via oral, a cada quatro horas, pode ser utilizado para reduzir a agitação extrema e para acelerar o catabolismo dos hormônios tireoidianos (DAVIES; LARSEN, 2003).

Além do tratamento medicamentoso, medidas de suporte geral são necessárias, como administração de oxigênio, manutenção do volume intravascular, correção dos distúrbios eletrolíticos, uso de antitérmicos, métodos de resfriamento e monitorização materna e fetal (DAVIES; LARSEN, 2003).

2.6.2.6 Complicações da doença de Graves para gestante e feto

A morbimortalidade associada ao hipertireoidismo era elevada no passado, quando não se dispunha das medidas terapêuticas atuais, havendo relatos de toxemia em até 70% dos casos, mortalidade perinatal de 7% e elevada incidência de aborto espontâneo. Entretanto, nos últimos trinta anos houve considerável redução destas taxas, o que está diretamente relacionado ao avanço nos cuidados pré-natais, desenvolvimento dos métodos laboratoriais e melhor controle do hipertireoidismo materno (MACIEL; MAGALHÃES, 2008).

As principais complicações maternas observadas em pacientes com hipertireoidismo não controlado são: aborto, DHEG, parto prematuro, insuficiência cardíaca congestiva, crise tireotóxica e descolamento prematuro de placenta. Em gestantes com hipertireoidismo não controlado, o risco de pré-eclâmpsia grave é cinco vezes maior que nas pacientes com doença controlada. Há relatos de incidências de aborto espontâneo no primeiro trimestre em 25,7% e de parto prematuro em 14,9% nas gestantes portadoras de hipertireoidismo antes da concepção, comparadas a 12,8% e 9,5%, respectivamente, em mulheres eutireoidianas (MESTMAN, 2004; LAURBERG *et al.*, 2009).

As complicações fetais mais comuns são: prematuridade, retardo de crescimento intrauterino, bócio, hipotireoidismo primário, hipotireoidismo central, hipertireoidismo e morte fetal. O risco de baixo peso ao nascimento é 4,1 vezes maior em filhos de mães com hipertireoidismo no terceiro trimestre de gestação, independente de outros fatores (MESTMAN, 2004). O risco relativo de complicações fetais é duas vezes maior nas gestações de mães com hipertireoidismo compensado e nove vezes maior nas gestações de mães com hipertireoidismo não tratado comparados com as gestações de mulheres sem doença tireoidiana (GLINOER, 1998).

Acompanhamento de crianças de mães tratadas com DAT não revelou diferenças do desenvolvimento físico e intelectual, quando comparadas às crianças de mães sem doença tireoidiana (MANDEL; COOPER, 2001; CHAN; MANDEL, 2007).

Phoojaroenchanachai *et al.* relataram prevalência de baixo peso ao nascimento em neonatos de mães com hipertireoidismo não controlado 2,7 vezes maior do que em neonatos de mães com hipertireoidismo compensado no terceiro trimestre da gestação e 4,1 vezes maior do que em neonatos de mães sem doença tireoidiana. Esses autores também encontraram correlação negativa entre a concentração plasmática de T_3 das gestantes hipertireoideas, entre 24 e 28 semanas, com o peso de nascimento (PHOOJAROENCHANACHAI *et al.*, 2001).

Embora existam relatos isolados de que a hipertiroxinemia materna pode afetar a organogênese, há poucas evidências conclusivas de que fetos de gestantes hipertireoideas, por DG ou por tireotoxicose gestacional transitória, apresentem maior número de malformações congênitas que a população geral (MOMOTANI, 1998). Bánhidý *et al.* observaram associação entre a presença de hipertireoidismo em gestantes e a presença de defeitos congênitos obstrutivos do trato urinário em seus conceptos, e atribuíram esses defeitos ao hipertireoidismo não tratado adequadamente (BÁNHIDY; PUHÓ; CZEIZEL, 2010).

2.6.2.7 Alterações da função tireoidiana no feto e neonato

Em fetos e neonatos de mães com DG, principalmente nos casos de doença ativa (TRAb positivo ou em uso de DAT) podem ocorrer alterações transitórias da função

tireoidiana, tais como: hipotireoidismo primário, hipertireoidismo e, mais raramente, hipotireoidismo central (KANSHI *et al.*, 2003; POLAK *et al.*, 2004; KAMISHLIAN *et al.*, 2005).

A patogênese dessas disfunções está relacionada principalmente à passagem de anticorpos do compartimento materno para o fetal; porém outros fatores devem ser considerados como a etiologia da doença tireoidiana materna, as DAT e os níveis de hormônios tireoidianos maternos (JUNFEN *et al.*, 2005).

Hipertireoidismo fetal e neonatal

Cerca de 2-10% das gestantes com DG ativa terão fetos ou neonatos com hipertireoidismo, devido aos níveis elevados de TRAb materno; em geral, valores > 40U/L são considerados suficientes para causar hipertireoidismo fetal e (ou) neonatal. A ocorrência de hipertireoidismo neonatal não é tão elevada, pois na passagem transplacentária de TRAb há um equilíbrio entre anticorpos estimuladores e inibidores, além da passagem das tionamidas (LAURBERG *et al.*, 1998; ABALOVICH *et al.*, 2007).

Apesar da transferência materno-fetal dos anticorpos ocorrer durante toda gestação, no primeiro trimestre não há influência fetal, pois a tireoide só é capaz de sintetizar hormônios depois da 12.^a semana e a concentração de anticorpos é baixa até o início do segundo trimestre (CHOPRA, 1992). A permeabilidade da placenta a estes anticorpos aumenta no último trimestre, permitindo que eles atinjam concentrações equivalentes aos títulos maternos. Essa mudança da permeabilidade placentária, associada à capacidade de a tireoide fetal responder ao TSH e ao TRAb, explica por que o hipertireoidismo fetal ocorre na segunda metade da gestação (MORREALE de ESCOBAR; OBREGÓN; ESCOBAR del REY, 2004; LAURBERG *et al.*, 2009).

Sinais sugestivos de hipertireoidismo fetal incluem: arritmias, retardo de crescimento intrauterino, insuficiência cardíaca congestiva, avanço da idade óssea, aumento da movimentação fetal, craniossinostose e hidropsia. Taquicardia fetal (acima de 160 batimentos/minuto) pode ser um sinal de tireotoxicose, mas nem sempre está presente, pois em geral se desenvolve tardiamente.

Outra característica é um sinal difuso do *Doppler* no ultrassom em toda glândula tireoide. É importante lembrar que a tireotoxicose fetal associa-se à incidência aumentada de óbito intraútero (CHOPRA, 1992; SRISUPUNDIT *et al.*, 2008).

Se o feto não for tratado, o hipertireoidismo estará presente ao nascimento e poderá durar alguns meses enquanto persistirem os anticorpos (SMITH *et al.*, 2001; LAURBERG *et al.*, 2009). Por outro lado, com o uso de tionamidas, o feto poderá estar eutireoideo ao nascimento. Como as DAT maternas desaparecem da circulação do neonato nos primeiros dias de vida extrauterina, o hipertireoidismo neonatal pode ocorrer. Por isso é importante avaliar a função do eixo HHT nas primeiras semanas de vida. Durante o período de hipertireoidismo fetal e neonatal, a secreção de TSH pela hipófise pode ser suprimida, e a fase de hipertireoidismo neonatal pode ser seguida por uma fase de hipotireoidismo central, até que a secreção de TSH seja restaurada (SMITH *et al.*, 2001).

Srisupundit *et al.*, em 2008, relataram um caso de hipertireoidismo fetal de mãe eutireoidiana, cuja gestação ocorreu dois meses após tireoidectomia para tratamento de DG. Com 28 semanas gestação foi detectada taquicardia fetal persistente e confirmação de hipertireoidismo fetal após cordocentese. O tratamento do hipertireoidismo fetal foi feito pela administração de 150mg/dia de PTU à mãe até o final da gestação, a qual desenvolveu forma leve de hipotireoidismo, recebeu levotiroxina concomitantemente e a criança estava eutireoidiana ao nascimento (SRISUPUNDIT *et al.*, 2008).

Uma alternativa ao uso de tionamidas para o tratamento de hipertireoidismo fetal foi descrita por Momotani. A mãe estava eutireoidiana após a tireoidectomia, porém com níveis de TRAb elevados (60U/L). O tratamento do hipertireoidismo fetal consistiu na administração à mãe de iodeto de potássio na dose de 6mg/dia em combinação com levotiroxina 100mcg/dia. O feto apresentou melhora dos sintomas de hipertireoidismo, principalmente da taquicardia, e ao nascimento apresentava sinais leves de hipertireoidismo (MOMOTANI, 1998).

Ultrassonografia (USG) da tireoide fetal com 32 semanas de gestação tem sido utilizada para triagem de disfunção tireoidiana fetal (COHEN *et al.*, 2003). Os elementos fetais avaliados pelo USG são: maturação óssea, presença ou ausência de bócio, frequência cardíaca, medidas de peso e comprimento, movimentos, morfologia e vascularização da tireoide (*Doppler*). De acordo com Cohen *et al.*, a USG tem sensibilidade de 92% e especificidade de 100% para detecção de disfunção tireoidiana. Outros autores recomendam realização de USG fetal mensalmente a partir da 20.^a semana nas gestantes com TRAb positivo ou em tratamento com DAT. Nas gestantes de baixo risco, ou seja, nas que têm história de DG passada, com TRAb negativo, deve-se fazer

USG com 22 semanas para avaliação fetal, como parte do pré-natal, não sendo necessários cuidados adicionais (LUTON *et al.*, 2005b; CHAN; MANDEL, 2007).

A maturação óssea fetal pode ser avaliada pelo ultrassom fetal com 32 semanas de gestação, auxiliando na diferenciação entre hipotireoidismo (maturação óssea atrasada) e hipertireoidismo fetal (maturação óssea adiantada). O centro de ossificação femoral distal está ausente antes de 28 semanas, é visualizado em alguns casos com 32 semanas, com 33 semanas tem 3 milímetros de diâmetro e com 35 semanas é facilmente visualizado. Considera-se que a maturação óssea está avançada se o centro de ossificação femoral distal é visualizado antes de 31 semanas, e há atraso de maturação óssea quando o centro não é identificado com 33 semanas de idade gestacional (LUTON *et al.*, 2005b).

Hipertireoidismo neonatal ocorre em 1% dos recém-natos de mães com DG, devido à presença do TRAb na circulação materna, contra 1:50.000 a 1:70.000 nascidos vivos. O hipertireoidismo pode persistir por até três meses, embora na maioria dos casos a meia-vida do TRAb seja de duas semanas. O índice de mortalidade desses recém-natos é de 25% (KUGO *et al.*, 1998). Quando a mãe é tratada com DAT, o feto se beneficia do tratamento materno e permanece eutireoidiano durante a gestação. Entretanto, o efeito protetor da droga é perdido alguns dias após o parto, o que permite o desenvolvimento de hipertireoidismo clínico, em geral, após uma semana de nascimento (SMITH *et al.*, 2001; LUTON *et al.*, 2005a; MACIEL; MAGALHÃES, 2008).

Recomenda-se coletar sangue de cordão para dosagens de TSH, T₄ total e T₄ livre quando os títulos de TRAb estiverem elevados no terceiro trimestre de gestação em mães com DG e naquelas com doença curada, seja por tireoidectomia ou iodo radioativo. Atualmente considera-se que TRAb 5U/L tem valor preditivo positivo de 40% e TRAb < 5U tem valor preditivo negativo de 100% para hipertireoidismo neonatal (MESTMAN, 2004).

As principais manifestações clínicas de tireotoxicose neonatal são: baixo peso ao nascimento, hipertermia, pele quente e úmida, taquicardia, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva, hepatoesplenomegalia, icterícia, trombocitopenia, hipoprotrombinemia, hiperfagia sem ganho de peso, diarreia, irritabilidade, hiperreflexia, *flushing*, presença de anormalidades cranianas (craniossinostose, microcefalia, bossa frontal) e alterações oculares (edema periorbitário, retração palpebral ou proptose). Excetuado baixo peso ao nascimento, a maioria dos achados clínicos surge, em

geral, após a primeira semana de vida, em virtude do desaparecimento do efeito das DAT administradas à mãe e do aumento da conversão periférica de T_4 em T_3 . Os neonatos com hipertireoidismo neonatal não diagnosticado e sem tratamento adequado têm um risco de mortalidade de até 30% (SMITH *et al.*, 2001; RASHID; RASHID, 2007; FISHER; GRUTERS, 2008).

Casos raros de hipertireoidismo neonatal sem evidência da presença de TRAb na circulação materna ou do neonato têm sido descritos. Esses se devem a mutações ativadoras do receptor de TSH, levando a hipertireoidismo persistente, que deve ser tratado com DAT e eventualmente com ablação da tireoide (MESTMAN, 2004).

O pediatra deve estar alerta para o risco de tireotoxicose nos recém-natos de mães com TRAb positivo no terceiro trimestre. Recém-natos que apresentam bócio devem ser monitorizados para desconforto respiratório secundário à compressão traqueal pelo tecido tireoidiano. Na maioria dos casos, o bócio regride espontaneamente e os testes de função tireoidiana normalizam nos primeiros seis meses de vida (RASHID; RASHID, 2007).

O hipertireoidismo neonatal é, em geral, transitório e ocorre tipicamente entre a terceira e a décima segunda semana, e ocasionalmente pode aparecer até o sexto mês. Quando o diagnóstico é estabelecido, o tratamento do neonato deve ser iniciado com DAT (de preferência PTU, 10mg/kg/dia), propranolol (1mg/kg/dia) e solução de iodeto de potássio saturado (uma gota). O PTU pode ser iniciado uma hora antes do iodeto, em alguns casos é necessário utilizar betabloqueadores (propranolol 2mg/kg/dia) e glicocorticóides [metilprednisolona ou prednisona (2mg/kg/dia)] (CHOPRA, 1992; RASHID; RASHID, 2007).

Hipotireoidismo primário fetal e neonatal

Como a tireoide materna é influenciada pelos mesmos fatores que a tireoide fetal, ou seja, inibição pelas DAT e estimulação pelo TRAb, os níveis de hormônios maternos podem refletir a função tireoidiana fetal (MORREALE de ESCOBAR; OBREGÓN; ESCOBAR del REY, 2004). Segundo Momotani *et al.*, existe uma estreita correlação entre os níveis de T_4 livre dos neonatos e os das mães em uso de antitireoidianos. Assim, hipotiroxinemia neonatal transitória foi observada em 10% dos neonatos cujas mães tinham T_4 livre no terço superior dos valores normais; em 36% dos casos de mães com T_4 nos dois terços de normalidade e em 100%

dos neonatos das mães cujos valores estavam abaixo dos níveis de normalidade (MOMOTANI *et al.*, 1986).

Concentrações muito elevadas de TRAb associadas ao controle inadequado do hipertireoidismo materno, usualmente indicam hipertireoidismo fetal; mas doses elevadas de antitireoidianos associadas a baixos níveis de TRAb associam-se a hipotireoidismo fetal (MORREALE de ESCOBAR; OBREGÓN; ESCOBAR del REY, 2004).

Se o bócio fetal indicar hipotireoidismo causado pelas DAT, deve-se reduzir a dose das mesmas ou até mesmo interromper seu uso, até que haja melhora do quadro fetal, com resolução do bócio. Há relato de tratamento intraútero do feto com injeções intra-amnióticas de levotiroxina, nas doses de 250-500µg/semana, resultando em melhora do hipotireoidismo e resolução do bócio fetal; mas este tratamento deve ser associado à redução concomitante da dose de tionamidas (MIYATA *et al.*, 2007).

Análise da função tireoidiana fetal pode ser feita utilizando-se sangue do cordão umbilical, obtido por cordocentese, se houver dúvida do diagnóstico da disfunção tireoidiana fetal pelo ultrassom. No entanto, este procedimento está associado a risco de complicações fetais, como bradicardia, sangramento, infecção ou morte fetal, em 0,5-2% dos casos (CHAN; MANDEL, 2007).

Hipotireoidismo congênito transitório ocorre em 5 a 10% dos neonatos detectados pelos programas de triagem neonatal, manifestando-se com níveis baixos ou normais de T₄, com concentrações elevadas de TSH (PAVAN-SENN, 2006; FISHER; GRUTERS, 2008). Aproximadamente 2,7% dos casos de hipotireoidismo congênito transitórios são devidos à DG materna (MENGRELI *et al.*, 2003). Segundo Momotani, em 1997, a incidência é mais elevada, pois 25% dos casos de hipotireoidismo neonatal transitório, detectados pelo programa de triagem neonatal, foram devido à ingestão materna de PTU (MOMOTANI *et al.*, 1997). Pavan-Senn avaliou 87 crianças com elevação transitória do TSH detectada pelo Teste de Triagem Neonatal do Estado do Paraná, o que correspondia a 17,1% das crianças triadas, e verificou que em 18 (20,7%) pacientes a causa da alteração laboratorial foi o uso de tionamidas pelas mães, dados semelhantes aos publicados por Momotani *et al.* (PAVAN-SENN, 2006).

A principal causa de hipotireoidismo primário neonatal se deve à passagem transplacentária de DAT administradas à mãe. Uma causa menos frequente é a passagem transplacentária de anticorpos inibidores do receptor de TSH (TRAb inibidores ou TBII). Eles inibem a atividade da adenilciclase induzida pelo TSH e diminuem a síntese dos hormônios tireoidianos do feto ou neonato, sua incidência é

de 1 em 180.000 neonatos na América do Norte (LAURBERG *et al.*, 1998). O desaparecimento desses anticorpos do sangue do neonato varia de 21-28 dias de vida (LaFRANCHI *et al.*, 1977; ISEKI *et al.*, 1983; BROWN *et al.*, 1993; MENGRELI *et al.*, 2003, YANG *et al.*, 2005). Entretanto, podem persistir por até um ano na circulação do bebê (MENGRELI *et al.*, 2003).

Connors e Styne descreveram em 1986, um caso de neonato de mãe com DG que desenvolveu hipotireoidismo permanente por atireose, decorrente da passagem materna de anticorpos inibidores do receptor do TSH (CONNORS; STYNE, 1986).

Com o diagnóstico precoce após o advento da triagem neonatal, mais de 90% dos neonatos não apresentam sinais clínicos sugestivos de hipotireoidismo (NESI-FRANÇA, 2006). O diagnóstico é feito pelo achado de valores de TSH elevados obtidos pelo teste. As manifestações clínicas dependem da gravidade do hipotireoidismo. Icterícia neonatal prolongada e fontanela posterior ampla devem levantar a suspeita de hipotireoidismo em neonatos de mães que fizeram uso de antitireoidianos (MENGRELI *et al.*, 2003).

Outros anticorpos como ATPO e AATG, que também podem atravessar a placenta, raramente contribuem para disfunção tireoidiana fetal e neonatal. Estes anticorpos têm um tempo maior de depuração, cinco meses para ATPO e até oito meses para AATG, e são influenciados pelos níveis iniciais no soro do neonato (MENGRELI *et al.*, 2003).

Hipotireoidismo central fetal e neonatal

Em consonância com o descrito por Momotani *et al.*, de que há uma correlação significativa entre os níveis de T_4 materno com o T_4 fetal, um feto exposto a um ambiente de tireotoxicose materna persistente poderá desenvolver hipotireoidismo congênito central, por alteração da maturação do eixo HHT (KANSHI *et al.*, 2003; KEMPERS *et al.*, 2003). Os primeiros relatos de hipotireoidismo central em neonatos de mães com DG são de Matsuura *et al.*, em 1988, relatando esta condição como de ocorrência rara, com incidência estimada de 1:35.000 nascidos vivos. Entretanto, devido à variabilidade do curso clínico, esta condição é provavelmente subdiagnosticada (MOMOTANI *et al.*, 1986; MATSUURA *et al.*, 1988; KEMPERS *et al.*, 2005).

A principal hipótese para a patogênese do hipotireoidismo é a de que o eixo HHT está inibido pelos altos níveis de T_4 materno, e após o nascimento não responde

adequadamente às baixas concentrações de T_4 neonatal. Acredita-se que a secreção de TRH também esteja afetada. Essa hipótese é reforçada pelo fato de que em pacientes adultos com hipertireoidismo, após o início das DAT ou administração de iodo radioativo e normalização das concentrações de hormônios tireoidianos, a normalização dos níveis basais de TSH basal ou sua resposta ao estímulo com TRH, pode levar de semanas a meses (HOTSUBO *et al.*, 1998; KEMPERS *et al.*, 2003).

Outros fatores poderiam estar envolvidos na hiporresponsividade durante a DG, como TRAb, ocupando os receptores hipofisários de TSH ou autoanticorpos hipofisários associados à hipofisite linfocítica, encontrados principalmente em mulheres durante a gestação ou no pós-parto, às vezes associados à DTAI. No entanto, esses mecanismos não explicam por que o hipotireoidismo congênito central é restrito aos casos de gestantes com hipertireoidismo persistente (KEMPERS *et al.*, 2003).

Em contraposição aos mecanismos patogênicos acima descritos, Higuchi *et al.*, em 2005, descreveram três casos de hipotireoidismo neonatal central persistente; dos quais um era filho de mãe eutireoidiana tratada com droga antitireoidiana até a 31.^a semana de gestação. Este achado sugere que a passagem de hormônios tireoidianos da mãe para o feto antes da 32.^a semana de gestação pode ser crítica para o desenvolvimento de hipotireoidismo central (HIGUCHI *et al.*, 2005).

A incidência dessa forma de hipotireoidismo é de 0,9%. O diagnóstico é estabelecido após o nascimento, pelo achado de T_4 total e livre baixos, com TSH normal, baixo ou discretamente elevado. Em casos duvidosos, como, por exemplo, a combinação de T_4 livre < 0,9ng/dL e TSH < 20mU/L, recomenda-se a realização do teste do TRH. Em caso de resposta total ou parcialmente suprimida do TSH (pico < 5mU/L), o diagnóstico de hipotireoidismo central é confirmado (KEMPERS *et al.*, 2007).

O hipotireoidismo congênito central é de duração limitada, porém a função tireoidiana em geral demora meses para retornar ao normal; por isso, recomenda-se o tratamento com levotiroxina e o seguimento do recém-nato em longo prazo. Em alguns casos a disfunção é permanente, e acredita-se que seja devido a algum dano estrutural causado pela exposição fetal a altos níveis de T_4 de origem materna, prejudicando o *set-point* da secreção hipofisária de TSH. Esta hipótese é corroborada por estudos em camundongos que demonstraram que a exposição fetal por curto período de tempo a níveis elevados de T_4 , resultou em alterações permanentes do eixo TRH-TSH (LEE *et al.*, 2002; KANSKI *et al.*, 2003; KEMPERS *et al.*, 2003; LaFRANCHI, 2006).

Kempers *et al.* descreveram hipotireoidismo congênito central em neonatos de mães com DG inadequadamente tratadas. Esses autores também demonstraram concomitância de alterações da textura e diminuição do volume da tireoide neonatal pela USG. A patogênese das alterações estruturais da tireoide seria provavelmente devido à perda da ação do TSH fetal (altos níveis de T₄ maternos) e a prolongada exposição pós-natal à suplementação de T₄, comprometendo o desenvolvimento tireoidiano. Essas alterações levariam à incapacidade da restauração do eutireoidismo após correção do hipotireoidismo central, resultando em hipotireoidismo primário permanente (KEMPERS *et al.*, 2007).

Uma dificuldade maior para a identificação do hipotireoidismo central é o fato de que a maioria dos programas de triagem neonatal de hipotireoidismo congênito utiliza a mensuração do TSH (FISHER; GRUTERS, 2008). Hotsubo *et al.*, descreveram um caso de hipotireoidismo central em um neonato cuja mãe teve diagnóstico de DG seis dias após o parto. O diagnóstico inicial da criança foi de hipotiroxinemia transitória, porém devido ao baixo ganho pômdero-estatural a investigação adicional constatou hipotireoidismo central, no 3.º mês de vida, quando então se iniciou tratamento com levotiroxina. A criança evoluiu com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, provavelmente devido ao diagnóstico tardio (HOTSUBO *et al.*, 1998). Por esses achados, em recém-natos de mães com DG deve-se dosar TSH e T₄ (KEMPERS *et al.*, 2003; VAN TIJN *et al.*, 2005).

2.6.2.8 Drogas antitireoidianas e amamentação

Algumas pacientes permanecem tireotóxicas no período puerperal, enquanto outras apresentam recidiva da doença durante a fase de amamentação (MANDEL; COOPER, 2001; MOMOTANI, 2006).

Era prática corrente contraindicar a amamentação em mulheres em uso de DAT, pois se presumia que as concentrações destas drogas no leite materno poderiam afetar a função tireoidiana dos bebês. Essa recomendação baseou-se nos achados de Williams *et al.* (citado por MANDEL; COOPER, 2001) que relataram que as concentrações de tiouracil, a primeira tiouréia usada para tratamento de

tireotoxicose, eram três vezes maiores no leite do que no soro das lactantes (MANDEL; COOPER, 2001).

Em 1980 houve os primeiros relatos de que o PTU não apresentava concentrações significativas no leite materno; a concentração de PTU quatro horas após a administração oral é de 0,025% da dose administrada. Usando esses dados, é possível calcular que se a mãe usa PTU, na dose de 200mg três vezes ao dia, poderia excretar 149µg de PTU por dia para seu neonato, que tem em média 4kg, o equivalente a uma dose de 3mg/dia para um adulto de 70kg (MANDEL; COOPER, 2001).

Estudos subsequentes feitos com MMZ e carbimazol evidenciaram altas concentrações das mesmas no leite materno. A excreção média no leite destas drogas variou de 0,1% a 0,17% da dose administrada oralmente, ou seja, uma dose quatro vezes mais alta que a de PTU. Após uma dose de 40mg de MMZ ingerido pela mãe, o bebê recebe cerca de 70µg, o que para uma criança de 4kg equivale a 1,2mg para um adulto de 70kg. Como a relação dose/efeito de MMZ para PTU é 1 vs. 10, a dose de 40mg administrada à mãe pode afetar a função tireoidiana do bebê. Contudo, estudos recentes mostraram que os níveis séricos de MMZ dos lactentes de mães ingerindo 20-30mg/dia de MMZ é de apenas 0,03µg/mL (MANDEL; COOPER, 2001).

Atualmente, permite-se que lactantes com hipertireoidismo possam ser tratadas com DAT sem interrupção da amamentação (MATOS; AFONSO, 2003; GREGORY, 2008; MACIEL; MAGALHÃES, 2008).

Nas pacientes que necessitam de DAT após o parto, durante a lactação, o ideal é que se utilizem baixas doses de PTU (até 450mg/dia) ou MMZ (até 30mg/dia) e que as medicações sejam ingeridas pela mãe logo após a amamentação (GLINOER, 1998). É importante monitorar a função tireoidiana dos bebês enquanto a mãe estiver usando DAT (GLINOER, 1998; MOMOTANI, 2006; INOUE *et al.*, 2009).

Efeitos adversos das DAT como reações alérgicas, *rash*, agranulocitose, disfunção hepática, entre outros não foram relatados em lactentes que receberam DAT via aleitamento materno. No entanto, como a ocorrência desses eventos é rara e o número de crianças acompanhadas é pequeno, as reações potencialmente graves são uma possibilidade (MATOS; AFONSO, 2003; MANDEL; COOPER, 2001).

Em relação ao uso de beta-bloqueadores durante a amamentação, não há contraindicação de seu uso pela mãe (MATOS; AFONSO, 2003).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado estudo observacional, retrospectivo e longitudinal de prontuários das mães e de recém-natos de mães com DG ativa e curada nascidos no período de janeiro de 2000 a janeiro de 2009.

3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

- a) Recém-natos: 34 recém-natos atendidos no UTI neonatal/ Berçário-Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná; 10 recém-natos com TSH elevado detectado pelo Programa de Triagem Neonatal para hipotireoidismo congênito do Estado do Paraná, realizado pela Fundação Ecumênica de Proteção ao Excepcional (FEPE); 01 recém-nato encaminhado pelo berçário do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba (HUEC) e 01 recém-nato referido à Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) por uma Unidade Básica de Saúde (UBS) do município de Curitiba.

Os neonatos são referidos pela FEPE à UEP, por apresentarem valores de TSH $> 15\text{mU/L}$ em medida realizada antes de 48 horas de vida ou acima de 10mU/L após 48 horas de vida, são submetidos à nova coleta. Se o TSH $> 10\text{mU/L}$ na segunda aferição ou $> 20\text{mU/L}$ na primeira medida (segundo protocolo antigo da FEPE).

O paciente encaminhado pelo HUEC tinha quatro dias de vida na primeira consulta, foi referido a UEP em virtude de a mãe ser portadora de DG, e não apresentava nenhuma alteração clínico-laboratorial prévia. O paciente proveniente da UBS foi encaminhado aos 18 dias de vida por alteração dos níveis séricos de TSH.

- b) Gestantes: 33 gestantes portadoras de DG fizeram acompanhamento pré-natal na Maternidade do Hospital de Clínicas da UFPR, o qual incluiu avaliação clínica e laboratorial pelo obstetra e pelo endocrinologista (SEMPR); destas, duas tiveram gestação gemelar; 11 gestantes

portadoras de DG realizaram acompanhamento pré-natal em Unidades Básicas de Saúde do município de Curitiba.

3.2 COLETA DE DADOS

Os seguintes dados foram coletados dos prontuários das gestantes:

- a) idade cronológica materna;
- b) diagnóstico da disfunção tireoidiana;
- c) idade materna por ocasião do diagnóstico da disfunção tireoidiana;
- d) tratamento relacionado com doença tireoidiana durante a gestação [DAT e (ou) levotiroxina];
- e) tratamento da disfunção tireoidiana antes da gestação (tireoidectomia subtotal, iodo radioativo, levotiroxina, DAT);
- g) exames de função tireoidiana no primeiro, segundo e terceiro trimestres da gestação;
- g) dosagem de TRAb e (ou) ATPO e AATG;
- h) ocorrência de complicações na gestação, como DHEG, AA, TPP e anemia;
- i) presença de outras co-morbidades maternas;
- j) história familiar de DTAI;
- k) número de gestações;
- l) número de consultas no pré-natal; e
- m) amamentação do recém-nato.

Dados laboratoriais parciais foram obtidos de 11 gestantes atendidas em Unidades Básicas de Saúde. Anamnese dirigida para doença tireoidiana foi efetuada nessas pacientes por ocasião da primeira consulta do neonato na UEP.

Os pacientes internados no UTI neonatal/Berçário-HC-UFPR, foram avaliados mediante protocolo previamente estabelecido, que inclui:

- a) avaliação dos neonatos pela equipe médica da UEP;
- b) dosagens de T₄ total, T₄ livre e TSH com 48 horas de vida e, a partir de 2007, TRAb;
- c) observação e tratamento dos neonatos com sinais clínicos de tireotoxicose;

- d) alta com consulta de retorno agendada (em 15 dias) para recém-natos sem sinais clínicos de hipotireoidismo ou hipertireoidismo e exames laboratoriais normais
- e) orientação das mães em uso de DAT, levotiroxina ou ambas, para observar as reações do bebê nas duas primeiras semanas de vida, no sentido de identificar o mais precocemente disfunção tireoidiana e antecipar a consulta;
- e) incentivo ao aleitamento materno, ressaltando que nenhuma das drogas acima citadas traz risco ao neonato;
- f) realização de exame clínico e dosagens de TSH, T₄ total, T₄ livre na primeira consulta ambulatorial.

Em relação aos neonatos, foram avaliados os seguintes parâmetros:

- a) idade gestacional (foram considerados prematuros, recém-natos com idade gestacional ≤ 37 semanas);
- b) tipo de parto;
- c) data de nascimento;
- d) sexo;
- e) procedência (UTI neonatal/ Berçário - HC-UFPR, FEPE ou outros serviços);
- f) dados antropométricos ao nascimento (peso, comprimento e perímetro cefálico). Foram considerados pequenos para idade gestacional, os neonatos com peso e (ou) estatura abaixo de -2 desvios-padrão em relação à idade gestacional e ao sexo (BABSON; BENDA, 2003).
- g) TSH do teste de triagem neonatal e (ou) função tireoidiana com 48 horas de vida;
- h) função tireoidiana na segunda semana de vida;
- i) dosagem de TRAb e (ou) outros anticorpos antitireoidianos;
- j) presença de sinais e sintomas de hipotireoidismo ou hipertireoidismo;
- k) diagnóstico do recém-nato (eutireoidismo, hipotireoidismo primário, hipertireoidismo, hipotireoidismo central);
- l) droga utilizada no tratamento dos neonatos;
- m) tempo de tratamento;
- n) tempo de acompanhamento e regularidade.

3.3 DOSAGENS LABORATORIAIS

Os testes de função tireoidiana foram realizados na Seção de Hormônios do Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFPR. T₄ total, T₄ livre e TSH de terceira geração foram dosados no analisador Immulite 2000[®] (DPC), por meio de imunoensaio competitivo de fase sólida de enzimas químico-luminosas para T₄ total (sensibilidade: 0,3µg/dL); imunoensaio competitivo análogo para T₄ livre (sensibilidade: 0,18ng/dL) e ensaio imunométrico em fase sólida quimioluminescente, de duas voltas para TSH (sensibilidade: 0,002mU/L). Os valores de referência de TSH, T₄ total e T₄ livre para neonatos nas primeiras 48 horas de vida, são respectivamente, 0,4-10mU/L, 11-21,5ug/dL e 2,6 a 4,9ng/dL; e após os dez dias de vida 1,7-9,1mU/L; 6,5-16,3ug/dL e 0,9-1,2ng/dL.

As amostras de TSH da triagem neonatal são coletadas em papel filtro e enviadas, via correio, ao Centro de Pesquisas da FEPE. As dosagens de TSH são realizadas em uniplicata, por kit DELFIA[®] hTSH neonatal, por ensaio imunofluorimétrico. No início do programa, o valor de corte considerado era 20mU/L, passando posteriormente para 15 e 10mU/L.

Todos os valores de TSH, T₄ total e T₄ livre são expressos em mU/L, ug/dL e ng/dL, respectivamente.

Quanto aos anticorpos, ATPO e AATG foram mensurados por quimioluminescência, usando kit comercial Immulite 2000[®] (DPC), com valores normais < 35mUI/ml e < 40mUI/ml, respectivamente. Os níveis de TRAb foram analisados em laboratório (DASA - São Paulo, SP) conveniado ao HC-UFPR, por método de radioimunoensaio e valores abaixo de 10UI/L eram considerados negativos.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Departamento de Pediatria do HC-UFPR e pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR em reunião realizada em 09/05/08 (Anexo 1).

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram obtidos retrospectivamente pelo pesquisador, registrados no instrumento de coleta de dados, apresentado no Anexo 2. Os dados foram digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®), conferidos e exportados para o programa Statistica®.

Os escores Z de comprimento e peso foram utilizados para cálculos estatísticos por representarem melhor a condição auxológica dos pacientes. Os escores Z foram obtidos por meio do Programa NutStat do Epi Info™ versão 3.3.2 (2005), utilizando-se como referência os dados do NCHS/CDC/2000 (*National Center of Health Statistics/Center for Disease Control and Prevention*, 2000) para os neonatos a termo.

Os neonatos pré-termo tiveram o escore Z de comprimento, peso e perímetro cefálico calculados a partir dos gráficos de Babson e Benda, 2003. A diferença entre as variáveis contínuas foi avaliada por meio dos testes t de Student e de Mann-Whitney. A diferença entre as frequências observadas foi avaliada por meio do teste exato de Fisher e teste qui-quadrado para tendências lineares, para as variáveis de natureza ordinal.

Para todos foram utilizados os testes bicaudais, considerando que as diferenças poderiam estar distribuídas para ambos os lados da curva, com nível de significância mínimo de 5%.

O tamanho da amostra foi estimado considerando um erro de tipo I de 5% (alfa) e erro do tipo II de 10%, com um poder de teste estimado mínimo de 90%.

4 RESULTADOS

4.1 DESCRIÇÃO GERAL

Constituíram a amostra deste estudo 44 gestantes com DG classificadas em dois grupos:

- Grupo 1 = DG ativa (n=27);
- Grupo 2 = DG curada (n=17).

No grupo 1 foram classificadas as gestantes com DG diagnosticada antes ou durante a gestação, todas em tratamento com DAT. No grupo 2, as mães apresentavam DG curada por ^{131}I (11), antitireoidianos (3) ou tireoidectomia subtotal (3). Quatorze desenvolveram hipotireoidismo (11 pós-radioiodo, 02 pós-cirurgia e 01 pós-DAT) faziam uso de levotiroxina e permaneceram eutireoidianas durante a gravidez.

Foram estudados 46 recém-nascidos, 30 do sexo masculino (65,2%). Vinte e quatro (51,1%) nasceram de parto cesárea. A média de idade gestacional foi de $37,6 \pm 2,7$ semanas (26-42).

Trinta e quatro (72,3%) neonatos foram atendidos pela equipe médica da UEP nas primeiras 48 horas de vida, por solicitação da UTI neonatal/Berçário HC-UFPR. Oitenta e quatro por cento das mães destes pacientes fizeram acompanhamento pré-natal e endocrinológico no HC-UFPR, enquanto as demais realizaram pré-natal em UBS do município de Curitiba e região metropolitana.

Dos 10 (21,7%) neonatos encaminhados pela FEPE, duas mães realizaram acompanhamento pré-natal no HC-UFPR e as demais em UBS do município de Curitiba. Um neonato foi encaminhado pelo Serviço de Neonatologia do HUEC e um por UBS do município de Curitiba e região metropolitana. A distribuição percentual dos neonatos conforme a procedência é demonstrada no gráfico 3.

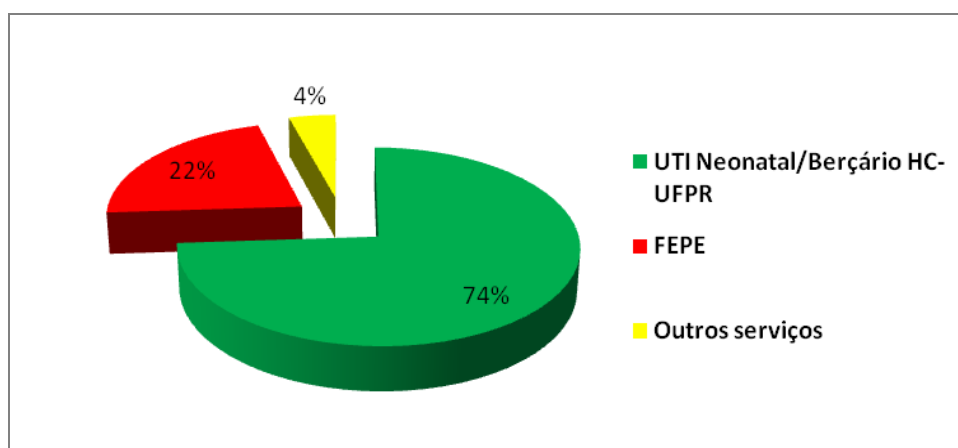


GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS NEONATOS, CONFORME A PROCEDÊNCIA

O fluxograma a seguir demonstra como as gestantes e os respectivos neonatos foram divididos para a análise dos dados que serão descritos a seguir.

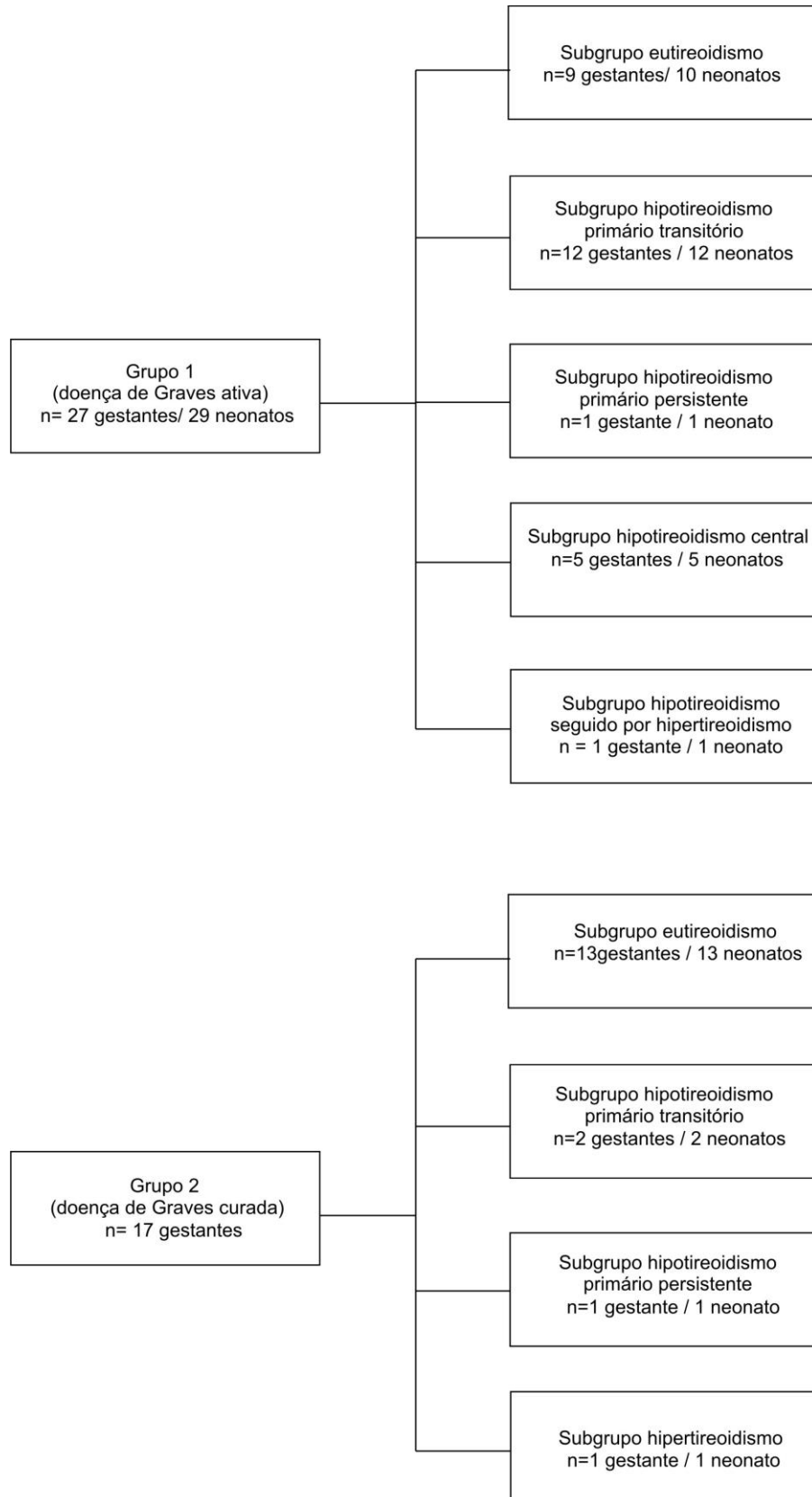


FIGURA 4 - ALGORITMO DA CLASSIFICAÇÃO DE GESTANTES E NEONATOS DOS GRUPOS 1 E 2

4.2 DESCRIÇÃO DO GRUPO 1 (G1)– DOENÇA DE GRAVES ATIVA

4.2.1 Gestantes

As 27 gestantes com DG ativa apresentavam média de idade de $30,2 \pm 6,3$ anos. Vinte e uma gestantes eram portadoras de DG antes da gravidez, com mediana de tempo de doença de dois anos (variando de três meses a cinco anos), e engravidaram durante o tratamento da doença. Quatro mães tiveram diagnóstico de DG durante a gestação, três delas no primeiro trimestre e uma no segundo trimestre; quatro mães estavam em remissão e tiveram reagudização da doença, três no primeiro trimestre e uma no terceiro trimestre. Todas realizaram acompanhamento pré-natal, 17 (58,6%) no Hospital de Clínicas, com 11 consultas em mediana (variando de 1 a 14).

Dez (37%) gestantes eram primigestas, as demais multíparas, com variação de duas a sete gestações.

No primeiro trimestre da gestação, o antitireoídiano usado foi PTU em 17 pacientes (58,6%), MMZ em 09 (31,0%) e 03 (10,3%) não aderiram ao tratamento. No segundo e terceiro trimestres, 16 pacientes (55,2%) receberam PTU, 12 (41,4%) MMZ e 01 (3,5%) não aderiu ao tratamento. A dose média de PTU usada pelas gestantes foi 476,2mg/dia, e de MMZ 27mg/dia. Vinte e três pacientes (79,3%) fizeram tratamento considerado regular e 10 (34,5%) fizeram uso temporário de beta-bloqueador.

Em relação às complicações maternas no G1, sete gestantes (25,9%) apresentaram DHEG (uma gestação gemelar), seis (22,2%) apresentaram AA (uma gemelar), seis apresentaram anemia (uma gemelar), cinco (18,5%) apresentaram TPP (duas gestações gemelares), três (11,1%) apresentaram crise tireotóxica durante a gestação e uma no pós-parto imediato e duas (6,9%) apresentaram insuficiência cardíaca congestiva (ICC). As características das gestantes com crise tireotóxica estão relacionadas no quadro 2.

Oito pacientes (27,6%) apresentaram anticorpo ATPO positivo e 07 (24,1%) anticorpo AATG positivo. Nenhuma paciente recebeu tratamento com iodo ou tratamento cirúrgico.

História familiar de DTAI foi relatada por 13 (44,8%) mães do Grupo 1.

QUADRO 2 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS DAS TRÊS GESTANTES DO GRUPO 1 QUE EVOLUÍRAM COM CRISE TIREOTÓXICA

CARACTERÍSTICAS	1	2	3
Idade (anos)	25	30	36
Idade Gestacional (semanas)	33	33	36
Gemelar	Sim	Não	Não
Tempo de doença (anos)	3	2	2
Medicação	PTU (600mg/dia)	PTU (900mg/dia)	PTU (600mg/dia) Após 22 semanas: MMZ (40mg/dia)
Tratamento regular	Sim	Não	Não
Fator desencadeante da crise tireotóxica	Trabalho de parto prematuro	Descolamento prematuro de placenta e trabalho de parto	Não identificado
TSH (mU/L)/T ₄ I (ng/dL) no 1.º trimestre	0,005/ 3,84	0,001/ 2,05	0,003/ 2,13
TSH (mU/L)/T ₄ I (ng/dL) no 2.º trimestre	-	-	0,09/ >6,0
TSH(mU/L)/T ₄ I (ng/dL) no 3.º trimestre	0,007/ 4,41	0,02/ 2,14	0,193/ 5,74
Diagnóstico do recém-nato	Ambos os neonatos eutireoidianos	Hipotireoidismo central transitório	Hipotireoidismo central transitório

4.2.2 Neonatos

Constituíram este grupo 29 recém-nascidos de 27 gestantes. Dezenove (65,5%) do sexo masculino com uma proporção de 1,9 meninos: 01 menina (Gráfico 4). Dezoito (62,1%) nasceram de parto cesárea, a mediana de idade gestacional foi de 38 semanas (33-41).

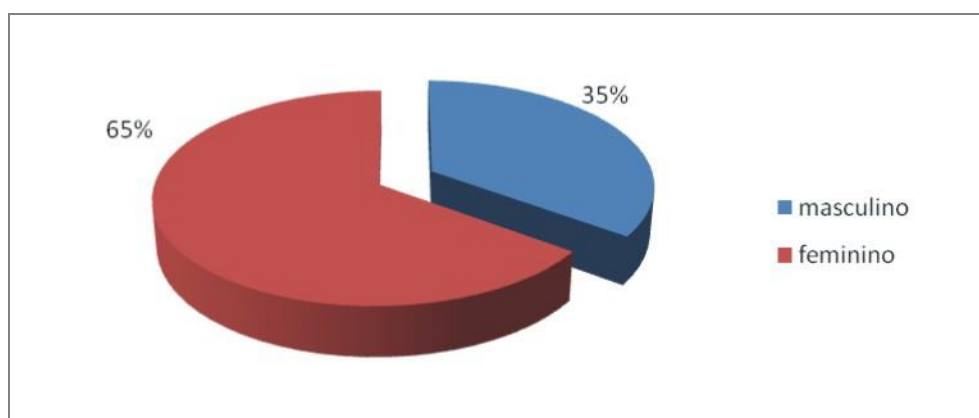


GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS QUANTO AO GÊNERO – GRUPO 1

O gráfico 5 ilustra a distribuição do escore Z do peso dos recém-nascidos ao nascimento.

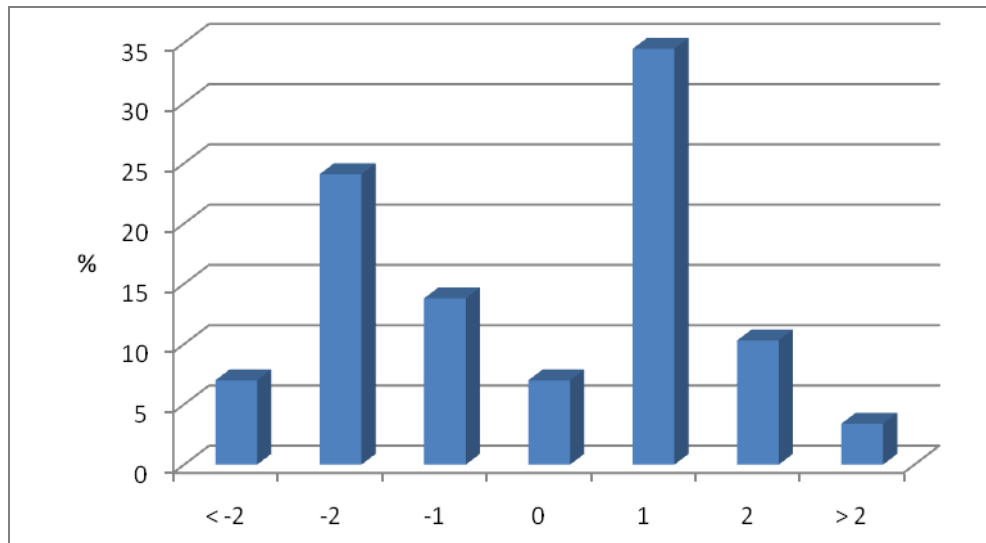


GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE NASCIMENTO DOS NEONATOS – GRUPO 1

Doze neonatos apresentaram baixo peso ao nascimento (peso < 2.500g). Não houve relação entre o peso de nascimento e o T_4 livre materno no terceiro trimestre, como pode ser visto no gráfico 6.

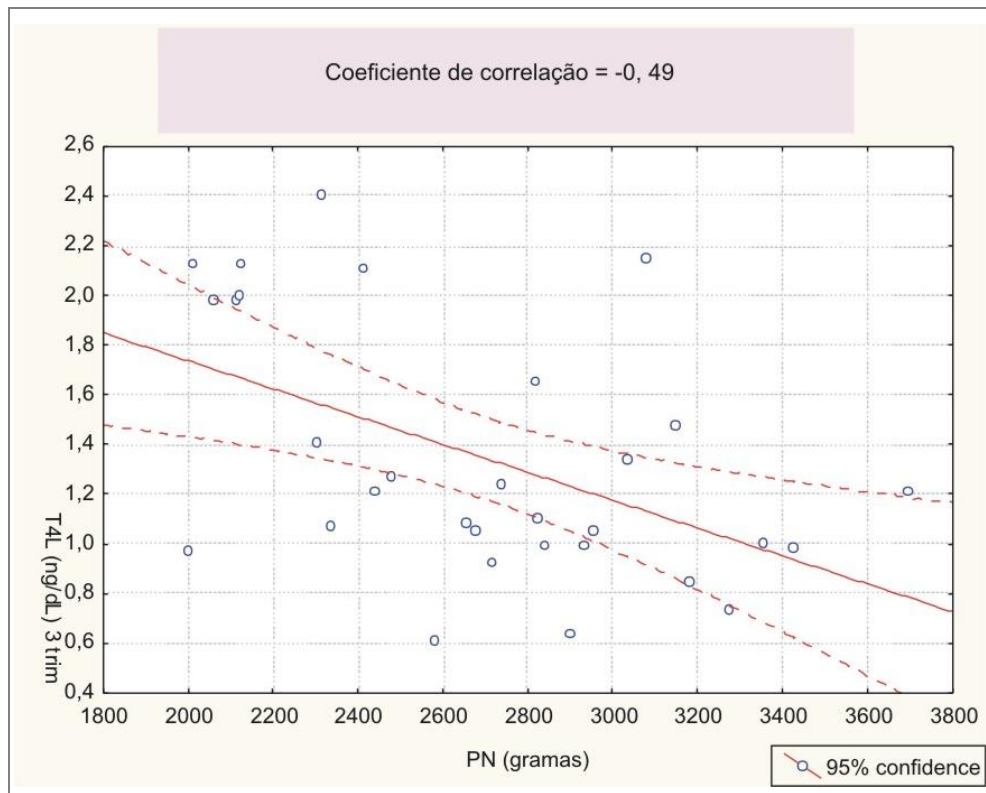


GRÁFICO 6 - RELAÇÃO ENTRE PESO DE NASCIMENTO E T_4 LIVRE NO TERCEIRO TRIMESTRE

O gráfico 7 ilustra a distribuição do escore Z do comprimento dos recém-nascidos.

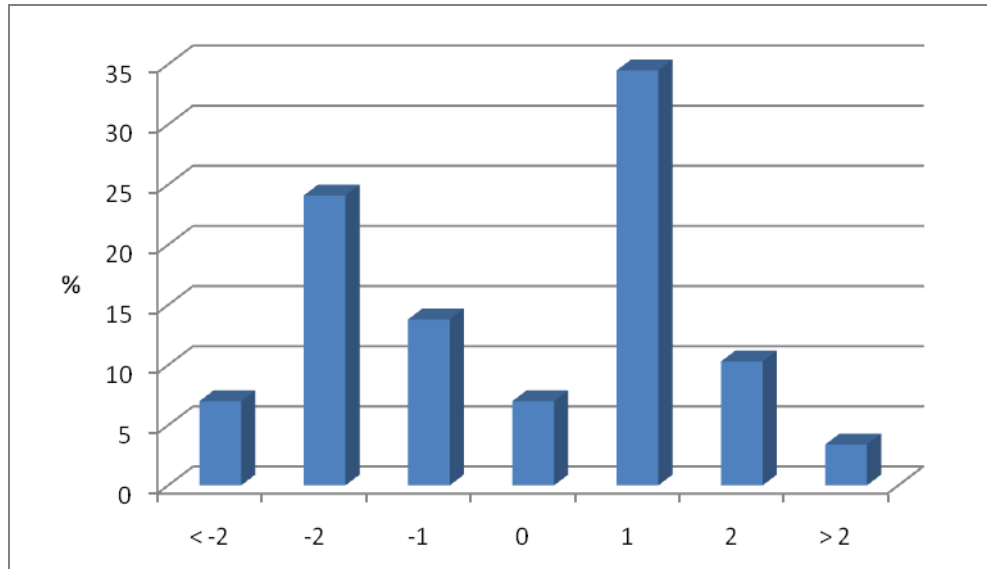


GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO COMPRIMENTO AO NASCIMENTO – GRUPO 1

O gráfico 8 ilustra a distribuição do escore Z do perímetro cefálico dos recém-nascidos.

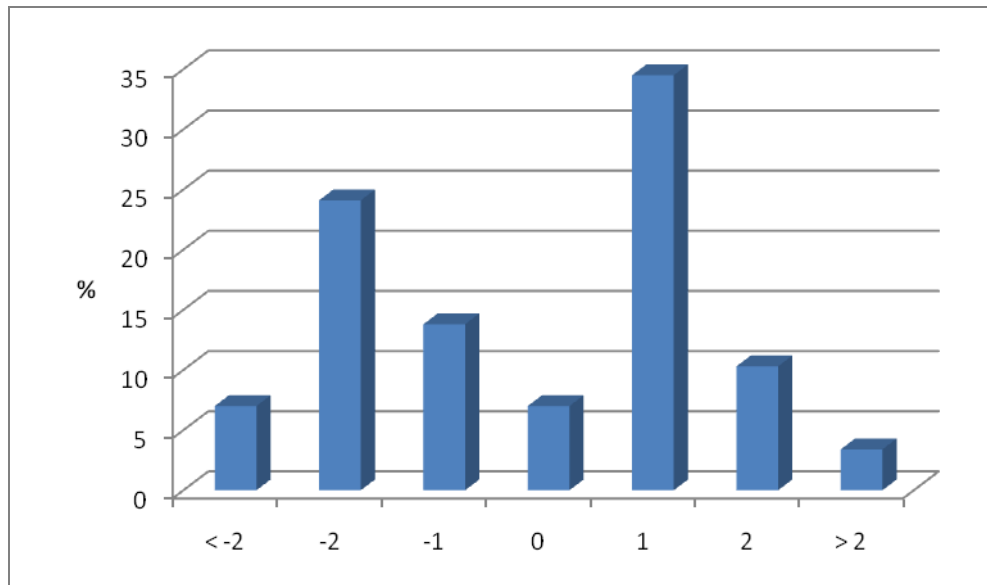


GRÁFICO 8 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO PERÍMETRO CEFÁLICO AO NASCIMENTO – GRUPO 1

Vinte e um neonatos (72,4%) nasceram de gestação a termo (≥ 37 semanas de gestação) e oito (27,5%) eram pré-termos. A análise dos escores Z de peso, comprimento e perímetro cefálico, de acordo com a idade gestacional, mostrou que 20 (69%) neonatos eram adequados para a idade gestacional (AIG) e 09 (31%) eram pequenos para a idade gestacional (PIG). O gráfico 9 ilustra a classificação dos neonatos de acordo com a relação peso, comprimento e sua adequação em relação à idade gestacional.

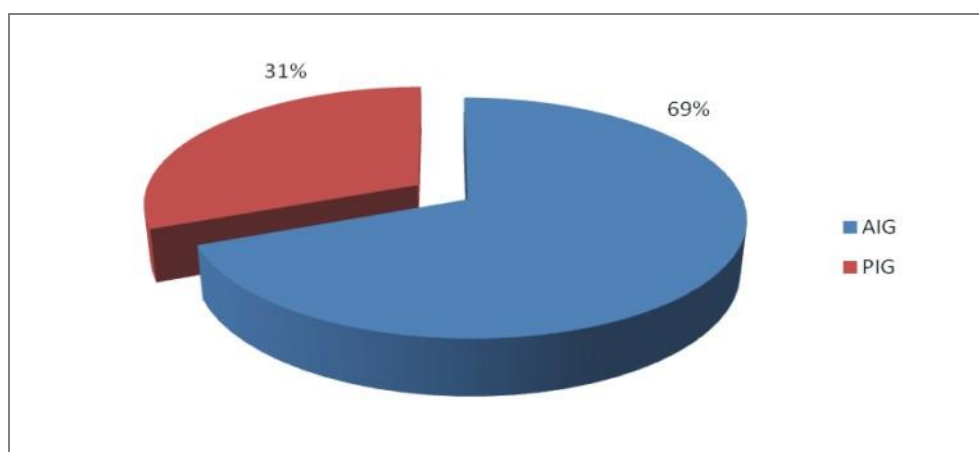


GRÁFICO 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS NEONATOS DO GRUPO 1, DE ACORDO COM O PESO, COMPRIMENTO E IDADE GESTACIONAL

Na tabela 3 estão apresentados os valores de TSH, T_4 livre e T_4 total dos neonatos do G1. TRAb foi dosado em 7/29 (24%) neonatos. Destes, quatro eram eutireoidianos e o valor do TRAb era negativo; dois tinham hipotireoidismo primário, um com TRAb positivo (23U/L) e um com TRAb negativo. No paciente que apresentou hipotireoidismo e em seguida hipertireoidismo, a dosagem de TRAb só foi realizada aos dois meses de idade e o valor foi negativo.

TABELA 3 - TSH (mU/L), T_4 LIVRE (ng/dL) E T_4 TOTAL (μ g/dL) NA TRIAGEM E COM 48H DE VIDA

EXAME	VALORES OBTIDOS
TSH triagem	27,2 (0,01 – 192,0)
TSH com 48h de vida	6,4 (0,007 – 177,0)
T_4 livre com 48h de vida	1,3 (0,44 – 1,91)
T_4 total com 48h de vida	10,7 (3,61-16,62)

Na tabela 4 são mostradas medianas e valores mínimos e máximos de TSH, T₄ total e T₄ livre, às 48 horas de vida dos neonatos classificados de acordo com disfunção tireoidiana.

TABELA 4 - MEDIANAS, VALORES MÁXIMOS E MÍNIMOS DE TSH (mU/L), T₄ TOTAL (µg/dL) e T₄ LIVRE (ng/dL) COM 48 HORAS DE VIDA DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO NO G1

DIAGNÓSTICO DOS NEONATOS	TSH	T ₄	T ₄ livre	N
Eutireoidismo	5,22(1,19–8,13)	13,6(7,37– 16,62)	1,54(1,18-1,91)	10
Hipotireoidismo primário transitório	43,4 (10,6–177)	4,705(3,6-13,8)	1,32(0,56-1,79)	12
Hipotireoidismo primário persistente ⁽¹⁾	12,3	5,8	ND	1
Hipotireoidismo seguido por Hipertireoidismo	192 ⁽²⁾	ND	ND	1
Hipotireoidismo central	0,367(0,01 - 1,7)	7,3(5,68-8,74)	0,59(0,44-1,0)	5

(1) Paciente com hipotireoidismo primário persistente por hipoplasia tireoidiana.

(2) TSH do teste de triagem neonatal (aos 11 dias – TSH: 0,493, T₄ total > 24, T₄ livre > 6).

ND: não disponível.

Os pacientes encaminhados à UEP pelo Programa de Triagem Neonatal de Hipotireoidismo Congênito da FEPE apresentaram mediana de TSH de 53,2mU/L (13,1-192mU/L).

Os testes de função tireoidiana estavam alterados em 19/29 (65,5%) neonatos, assim distribuídos: hipotireoidismo primário em 13 (44,8%), dos quais 12 com hipotireoidismo transitório e um hipotireoidismo persistente (hipoplasia tireoidiana); hipotireoidismo central em 5 (17,2%) e hipotireoidismo primário, seguido por hipertireoidismo na segunda semana de vida em 1 (3,4%). Quatorze pacientes (52,6%) apresentaram algum sinal clínico de hipotireoidismo, como ilustrado no gráfico 10.

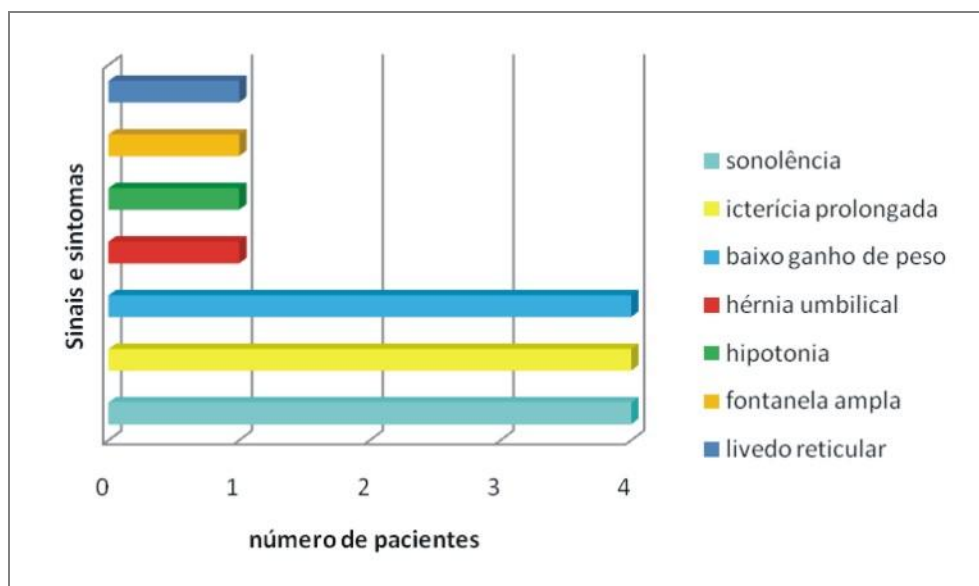


GRÁFICO 10 - SINAIS E SINTOMAS DOS PACIENTES COM DISFUNÇÃO TIREOIDIANA NO GRUPO 1

A mediana do tempo de seguimento dos neonatos do G1 foi de 90 dias, variando de 14 a 970 dias, excluindo o neonato com hipotireoidismo permanente.

Dos dezenove recém-nascidos, 16 (55,2%) receberam tratamento e 03 não foram tratados. Os três apresentaram testes de função tireoidiana normais aos 6,13 e 20 dias de vida. A mediana do tempo de tratamento dos 16 pacientes foi de 55 dias (02-575 dias), excluindo o paciente com hipotireoidismo permanente.

Vinte e cinco (86,2%) neonatos receberam aleitamento materno, e nenhum deles apresentou alteração da função tireoideana decorrente da passagem materna de drogas. Nenhum neonato das mães tratadas com MMZ apresentou anomalia congênita.

O paciente com hipotireoidismo primário e TRAb positivo pertencia ao subgrupo de neonatos referidos pelo Programa de Triagem Neonatal da FEPE. O valor do TSH na triagem é 111mU/L. Na primeira consulta, aos 14 dias de vida, apresentava icterícia (zona 2 de Kramer) e amostra de sangue coletada nesta ocasião mostrou valores normais de TSH, T₄ total e T₄ livre (5,07mU/L; 8,78µg/dL e 1,18ng/dL, respectivamente). O tratamento com levotiroxina instituído na primeira consulta (de acordo com protocolo da UEP) foi interrompido. A mãe estava em tratamento para DG em UBS há um ano, durante a gestação necessitou de doses elevadas de PTU (1000mg/dia); apresentava bócio por ocasião da primeira consulta do neonato, porém nenhum exame de função tireoidiana efetuado durante a gestação pode ser avaliado.

4.2.3 Eutireoidismo: dados clínicos das gestantes e neonatos

4.2.3.1 Gestantes

Nove gestantes cujos neonatos eram eutireoidianos fizeram uso de DAT; dessas, quatro mantiveram-se eutireoidianas durante toda a gestação, quatro hipertireoidianas e, uma, hipertireoidiana no primeiro trimestre e eutireoidiana no restante da gestação. A média de consultas no pré-natal deste subgrupo foi de 9,6. Nenhuma dessas gestantes havia sido previamente tratada com ¹³¹I ou tireoidectomia.

Dosagem dos anticorpos foi feita em apenas quatro gestantes: ATPO em três (todos positivos), AATG em três (dois positivos) e TRAb em uma (positivo). A mediana de tempo de DG materna previamente à gestação foi de três anos.

Das quatro gestantes com hipertireoidismo, uma teve gestação gemelar e foi internada com 33 semanas de gestação com crise tireotóxica e TPP; foi submetida à cesárea e ambos gemelares eram eutireoidianos. Uma paciente, também com gestação gemelar, evoluiu com TPP (34,5 semanas) e evoluiu com parto vaginal. Um neonato era eutireoidiano e o outro desenvolveu hipotireoidismo primário transitório. Seis gestantes foram submetidas à parto cesárea.

As medianas, valores mínimos e máximos de TSH e T₄ livre das gestantes no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação são mostrados na tabela 5.

Em relação às comorbidades, três tinham hipertensão arterial sistêmica: destas, uma tinha vitiligo e história de AVC transitório cinco anos antes da gestação; uma desenvolveu diabetes gestacional e uma *Diabetes mellitus* tipo 1. Uma gestante tinha história prévia de febre reumática, que evoluiu com insuficiência mitral e valvoplastia cinco anos antes da gestação; uma era tabagista e etilista.

Quatro gestantes (44%) tinham história familiar de DTAI.

4.2.3.2 Neonatos

Os dez neonatos distribuíram-se em igual número segundo o sexo. A mediana de idade gestacional foi de 37 semanas (mínimo 33, máximo 41). Três neonatos nasceram de parto prematuro, incluindo dois gemelares, e três eram PIG.

As medianas, valores mínimos e máximos de TSH, T₄ total e T₄ livre dos neonatos considerados eutireoidianos, foram: 5,22mU/L (1,19-8,13); 7,37µg/dL (7,37-16,6) e 1,54ng/dL (1,18-1,91), respectivamente. Realizou-se dosagem de TRAb em quatro neonatos, a qual foi negativa.

A mediana (valores mínimo e máximo) do tempo de acompanhamento foi de 45 dias (17-281).

4.2.4 Hipotireoidismo neonatal primário transitório: dados clínicos das gestantes e neonatos

4.2.4.1 Gestantes

Todas as gestantes (n=12) deste grupo fizeram acompanhamento pré-natal, seis em UBS, uma em UBS e depois HC-UFPR e cinco no HC-UFPR. A média de consultas por gestante foi de 9,7.

Sete gestantes receberam PTU (dose média: 428,5mg/dia, entre 200 e 1000mg/dia), duas MMZ (ambas 30mg/dia); duas iniciaram PTU (400 e 200mg/dia, respectivamente) e passaram para MMZ (30 e 20mg/dia), na 27.^a e 30.^a semana na tentativa de melhorar a adesão ao tratamento; contudo, o quadro laboratorial de hipertireoidismo persistiu até o final da gestação em ambas. Uma paciente recebeu MMZ no início da gestação (10mg/dia) e, em virtude de rash e persistência da tireotoxicose, passou para PTU (400mg/dia).

A mediana de tempo de DG previamente à gestação foi de dois anos. Nenhuma das gestantes foi tratada previamente com ¹³¹I ou tireoidectomia. Cesárea foi realizada em seis gestantes.

Dosagem de TRAb foi realizada em apenas uma gestante e foi negativo (TRAb: 0,01U/L); essa paciente estava em tratamento com MMZ, na dose de 30mg/dia. Anticorpos ATPO e AATG foram dosados em duas e foram positivos em ambas.

Sete gestantes estavam eutireoidianas no final da gestação, quatro (33,3%) estavam hipertireoideas. Destas quatro, uma apresentou TPP (34 semanas) e uma apresentou DHEG.

As medianas, valores mínimos e máximos de TSH e T₄ livre das gestantes no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação são mostradas na tabela 5.

TABELA 5 - MEDIANA, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DE TSH (mU/L) E T₄ LIVRE (ng/dL) NAS GESTANTES DO GRUPO 1 DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO DO NEONATO

DIAGNÓSTICO DOS NEONATOS	1.º TRIMESTRE		2.º TRIMESTRE		3.º TRIMESTRE	
	TSH	T ₄ L	TSH	T ₄ L	TSH	T ₄ L
Eutireoidismo	0,01(0,005-0,9)	3,1 (1,1-4,2)	0,02(0,00-0,1)	1,8 (0,9-2,6)	0,03(0,003-0,53)	1,6(0,8-2,4)
Hipotireoidismo Primário	0,03(0,012-0,056)	3,38(3,1-4,2)	0,05(0,01-1,4)	1,5(0,6-3,1)	0,17(0,02-1,22)	1,34 (0,61-2,11)
Hipotireoidismo central	0,013 (0,007-0,02)	4,67 (4,41-4,93)	0,052 (0,019-0,26)	4,24 (2,14-6)	0,084(0,002-0,193)	5,28 (2-6)

Em relação às comorbidades maternas, três gestantes apresentavam hipertensão arterial sistêmica; uma teve toxoplasmose no primeiro trimestre de gestação e foi submetida a tratamento específico, e uma gestante tinha história de abortos de repetição por incompetência istmo-cervical.

Cinco gestantes (41,6%) tinham história familiar de DTAI.

4.2.4.2 Neonatos

Dos doze neonatos, oito (66,6%) eram do sexo masculino. A mediana, valores mínimo e máximo de idade gestacional foram 38,5, 34,5 e 40 semanas, respectivamente. Um neonato foi prematuro e dois eram PIG. Oito neonatos foram encaminhados à UEP pela FEPE e a mediana de TSH da triagem destes pacientes foi de 52,22mU/L (13,1-123,07mU/L). Três neonatos foram atendidos na UTI neonatal/ Berçário – HC-UFPR.

As medianas, valores mínimos e máximos de TSH, T_4 total e T_4 livre dos neonatos com hipotireoidismo primário transitório, foram 43,4mU/L (10,6-177); 4,70µg/dL (3,6-13,8) e 1,32ng/dL (0,56-1,79), respectivamente. Dosagem de TRAb foi efetuada em dois neonatos e foi positiva em um.

Os principais sinais de hipotireoidismo apresentados pelos neonatos foram: icterícia (4 casos), dificuldade de ganho de peso (3 casos), sonolência (1 caso), fontanela posterior ampla (1 caso), hérnia umbilical (1 caso), livedo reticular (1 caso) e constipação (1 caso).

Dez pacientes iniciaram tratamento com levotiroxina, na dose de 10 a 15µg/kg/dia, na primeira consulta. Dois, cujos valores de TSH com 48 horas de vida eram 10,6mU/L e 18,2mU/L, não receberam tratamento imediato, pois os valores de T_4 total e T_4 livre eram normais (9,46µg/dL e 1,35ng/dL, em um; e 8,7µg/dL e 1,29ng/dL, em outro).

A mediana (valor mínimo e máximo) de tempo de tratamento foi de 30 dias (2-180 dias). A mediana (valor mínimo e máximo) de tempo de acompanhamento foi de 74 dias (14 e 390 dias).

4.2.5 Neonato com Hipotireoidismo primário persistente

Um neonato do sexo masculino, encaminhado à UEP por UBS, apresentava teste de triagem neonatal normal (TSH: 2,17mU/L) e sonolência. Nasceu de parto cesárea, idade gestacional de 38,5 semanas, peso de 3.075g, comprimento de 51cm e perímetro cefálico de 37cm. Estava em aleitamento materno exclusivo.

Exames de função tireoidiana realizados na UBS, aos quatro dias de vida mostraram: TSH 12,4mU/L e T₄ total 5,8µg/dL. A mãe tinha diagnóstico de DG três anos antes da gestação, fez pré-natal em UBS e usou PTU 400mg/dia, porém nenhum exame de função tireoidiana efetuado durante a gestação foi disponibilizado à UEP.

Aos 18 dias de vida, na primeira consulta na UEP, novos exames mostraram: TSH 55mU/L; T₄ livre 0,79ng/dL e T₄ total 6,25µg/dL. Iniciou-se tratamento com levotiroxina na dose de 37,5µg/dia (11,7µg/kg/dia). Na segunda consulta (30 dias de vida), o TSH era 0,26mU/L, T₄ livre 3,0ng/dL e ATPO 817mg/dL. Na terceira consulta (60 dias), em uso de 37,5µg/dia, o TSH era 0,78mU/L, T₄ livre 1,95ng/dL e ATPO 317mg/dL. Na quarta consulta (90 dias) o ATPO era negativo. A criança permaneceu em tratamento por hipotireoidismo congênito permanente até os dois anos e seis meses. Trinta dias após interrupção do tratamento, os exames de função tireoidiana confirmaram hipotireoidismo congênito permanente por hipoplasia tireoidiana (ecografia com tireoide tópica, cintilografia com ¹³¹I mostrou tireoide tópica de dimensões reduzidas e valor de captação de 24 horas de 2,4% e TSH >75mU/L e T₄ livre: 0,79ng/dL, respectivamente).

4.2.6 Neonato com hipotireoidismo primário transitório seguido por hipertireoidismo

Um neonato do sexo masculino, nascido de parto cesárea com 39 semanas de gestação e adequado para a idade gestacional, apresentou hipotireoidismo primário (TSH de triagem neonatal: 192,0mU/L). Segundo a mãe, o bebê era sonolento e tinha dificuldade de ganho de peso.

A mãe tinha 34 anos de idade, a DG foi diagnosticada no primeiro trimestre da gravidez e o tratamento efetuado com PTU, em doses crescentes, chegando a

900mg/dia a partir do sexto mês. O pré-natal foi realizado em UBS e as únicas dosagens laboratoriais efetuadas mostraram hipotireoidismo materno no terceiro trimestre de gestação (TSH: 50,5mU/L; T₄ livre < 1ng/dL).

Na consulta na UEP, aos 11 dias de vida, apresentava irritabilidade e baixo ganho de peso. Nessa ocasião foi coletada amostra de sangue para avaliação da função tireoidiana e iniciada dose menor de levotiroxina, pois havia dúvida do diagnóstico de hipotireoidismo. Quatro dias após a consulta na UEP, os índices de função tireoidiana mostraram: TSH: 0,493mU/L; T₄ livre > 6,0ng/dL; T₄ total > 24,0µg/dL. A mãe foi contactada para nova consulta do bebê e orientada para suspender a levotiroxina. Na segunda consulta iniciou-se tratamento com lugol e MMZ. O lugol foi suspenso após 12 dias e o MMZ após dois meses; nessa ocasião o TRAb era negativo.

O paciente evoluiu normalmente após a suspensão da medicação no segundo mês de vida, e manteve acompanhamento clínico e laboratorial até o sexto mês de vida devido ao fato de a mãe manter uso de doses elevadas de PTU durante a amamentação.

4.2.7 Hipotireoidismo neonatal central: dados clínicos das gestantes e neonatos

4.2.7.1 Gestantes

Cinco gestantes fazem parte deste grupo e todas fizeram acompanhamento pré-natal no HC-UFPR, com média de 8,2 consultas por gestante. Duas receberam PTU (900 e 1000mg/dia), duas MMZ (ambas 30mg/dia) e uma iniciou tratamento com PTU (600mg/dia) o qual foi substituído por MMZ (40mg/dia) a partir de 22 semanas de gestação, na tentativa de melhorar a adesão ao tratamento; contudo, permaneceu tireotóxica até o final da gestação. O tratamento foi irregular em três.

A mediana de tempo de DG previamente à gestação foi de três anos (02-15 anos). Nenhuma das gestantes fez tratamento para DG com ¹³¹I ou tireoidectomia previamente à gestação. Quatro gestantes foram submetidas à cesariana.

Anticorpos ATPO e AATG foram dosados em três e foram positivos em todas elas. TRAb não foi dosado em nenhuma gestante.

Todas as gestantes apresentavam hipertireoidismo laboratorial no terceiro trimestre. Destas, duas foram internadas com quadro clínico de crise tireotóxica, com 33 e 36 semanas de gestação respectivamente, ambas com histórico de tratamento irregular durante a gestação.

As medianas, valores mínimos e máximos de TSH e T₄ livre das gestantes no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação são mostrados na tabela 5.

Em relação à gestação observou-se: TPP em três gestantes, AA em três (01 gestação gemelar com óbito de um dos fetos na 28.^a semana), anemia em três, DHEG em três (duas com crise tireotóxica na 33.^a e 36.^a semanas de gestação e uma com insuficiência cardíaca). As duas gestantes com crise tireotóxica apresentaram níveis de TSH e T₄ livre de 0,09mU/L e > 6,0ng/dL (33.^a semana) e 0,193mU/L e 5,74ng/dL. Ambas foram submetidas à cesariana, sendo que a segunda desenvolveu acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio durante a intervenção e logo após o parto foi encaminhada à Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Durante a permanência na UTI apresentou pneumonia por bactéria multirresistente, seguida por sepse. Na alta apresentava hemiplegia à esquerda. Esta gestante foi submetida à ablação com ¹³¹I um mês após o parto.

Em relação às comorbidades maternas, uma apresentava história prévia de hipertensão arterial sistêmica e sobrecarga ventricular esquerda; a que desenvolveu infarto no período puerperal tinha história de infarto, trombose de membros inferiores e acidente vascular encefálico antes da gestação; e uma apresentava mioma uterino.

Quatro gestantes tinham história familiar de DTAI.

As características das gestantes do grupo 1 em relação à função tireoidiana dos neonatos estão resumidas na tabela 6.

TABELA 6 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS DAS GESTANTES DO G1, DE ACORDO COM DIAGNÓSTICO DO NEONATO

DIAGNÓSTICO DOS NEONATOS	NEONATOS EUTIREOIDIANOS	NEONATOS COM HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO TRANSITÓRIO	NEONATOS COM HIPOTIREOIDISMO CENTRAL
Número de gestantes	9	12	5
Pré-natal no HC-UFPR	9	6	5
Consultas pré-natal (média)	9,6	9,7	8,2
Medicação			
PTU	3	7	2
MMZ	4	2	2
PTU/MMZ	2	2	1
MMZ/PTU	-	1	-
Tempo de evolução da DG (mediana em anos)	3	2	3
Gestantes que dosaram TRAb	1	1	-
TRAb positivo	1	-	-
Cesariana	6/9	6/12	4/5

4.2.7.2 Neonatos

Dos cinco neonatos com hipotireoidismo central, quatro eram do sexo masculino. A mediana de idade gestacional foi de 36 semanas (33-39,5 semanas). Três neonatos deste grupo eram prematuros e quatro neonatos eram PIG.

Medianas, valores mínimos e máximos de TSH, T₄ total e T₄ livre foram: 0,161mU/L (0,007-1,7); 7,3µg/dL (5,68-8,74) e 0,59ng/dL (0,44-1,0), respectivamente. Em nenhum dos neonatos foi realizada dosagem de TRAb.

Um neonato apresentava sonolência excessiva, os demais eram assintomáticos. Entretanto, todos foram tratados com levotiroxina, por um tempo médio de 431 dias (150-575 dias). O tempo médio de acompanhamento na UEP foi de 631 dias (210-970 dias). Todos evoluíram para eutireoidismo.

4.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DO GRUPO 2 (G2)

4.3.1 Gestantes

Dezessete gestantes compõem este grupo. A média \pm DP de idade cronológica era 30,9 \pm 5,6 anos. Não houve diferença significativa entre as idades cronológicas das gestantes do G1 e do G2 ($p=0,67$). Onze tinham hipotireoidismo permanente pós-¹³¹I, duas pós-tireoidectomia e cinco eram eutireoidianas (01 pós-tireoidectomia).

Mediana, valores mínimo e máximo de duração do hipotireoidismo antes da gravidez foram: 04, 01 e 10 anos, respectivamente.

Doze gestantes fizeram acompanhamento pré-natal no HC-UFPR e 05 em UBS, com mediana de 11 consultas (03-20 consultas), não houve diferença (G1 x G2) no número de gestantes que fizeram acompanhamento pré-natal ($p=1,00$), nem no número de consultas ($p=0,63$). As gestantes com hipotireoidismo permanente estavam adequadamente tratadas com levotiroxina antes do início da gravidez. Das cinco pacientes eutireoidianas, uma necessitou de levotiroxina a partir do 2.º trimestre.

Duas gestantes eram primigestas (11,7%) e as demais multíparas (duas a cinco gestações). A mediana de idade gestacional foi de $38 \pm 0,7$ semanas (26-42 semanas) e não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao G1 ($p=0,37$).

Sete (41,2%) gestantes tinham história familiar de DTAI.

Em relação às complicações da gestação, quatro apresentaram DHEG (23,5%), duas (11,7%) TPP, 01 (5,9%) AA, 01 (5,9%) anemia. Não houve diferença na frequência de TPP ($p=1,00$), DHEG ($p=1,00$), história familiar de DTAI ($p=0,76$), AA ($p=0,40$) e anemia ($p=0,40$), conforme pode-se observar no gráfico 11.

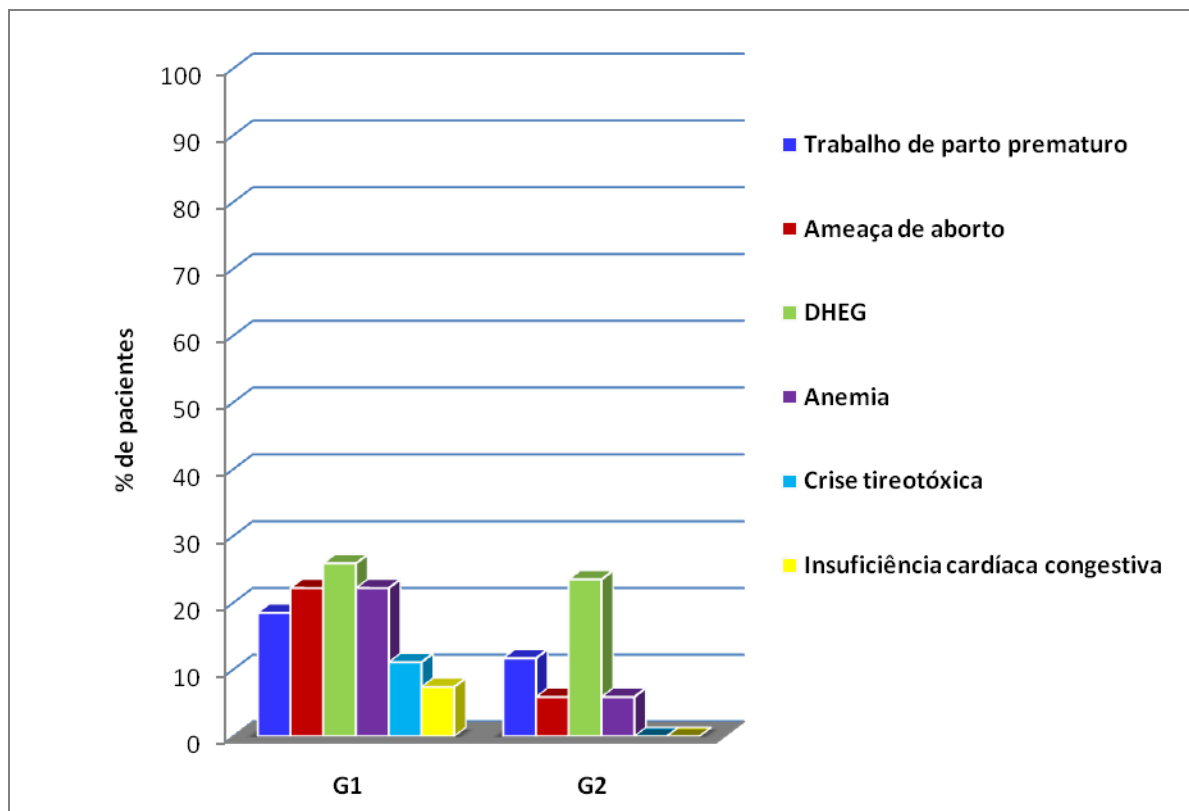


GRÁFICO 11 - COMPLICAÇÕES MATERNAS CONFORME O GRUPO

Em relação à comorbidades maternas, três tinham hipertensão arterial, uma teve trombose venosa profunda, uma teve depressão e uma tem epilepsia.

Três pacientes tinham anticorpo AATG positivo e uma, ATPO positivo. Não houve diferença entre os grupos 1 e 2 para positividade de anticorpos ATPO ou AATG ($p=1,00$).

Todas as gestantes, exceto uma, amamentaram seus recém-natos.

As características das gestantes do G1 e do G2 são mostradas na tabela 7.

TABELA 7 - CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DAS GESTANTES COM DOENÇA DE GRAVES NO GRUPO 1 VERSUS GRUPO 2

CARACTERÍSTICAS	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	p
N.º de mães	27	17	
Idade materna em anos (média±DP)	30,2±8,5	30,94±5,6	0,67
Mediana do N.º de consultas no pré-natal	11 (1-14)	11 (4-20)	0,45
N.º de mães com história familiar de DTAI	12 (44,8%)	07 (41,1%)	0,75
Primigestas	10 (37%)	2 (11,7%)	0,35
Cesariana	18 (66,7%)	06 (35,2%)	0,12
IG (mediana ± DP) (semanas)	37,2±2,2	37,8±3,36	0,47

NOTA: DTAI: doença tireoidiana autoimune; IG: idade gestacional. Valores mínimos e máximos descritos entre parênteses.

4.3.2 Neonatos

Constituíram este grupo 17 neonatos, de 17 gestações, dos quais onze (64,7%) do sexo masculino (Gráfico 12). Onze nasceram de parto vaginal. Quinze bebês (88,2%) nasceram de gestação a termo, e dois eram prematuros (26 e 36 semanas).

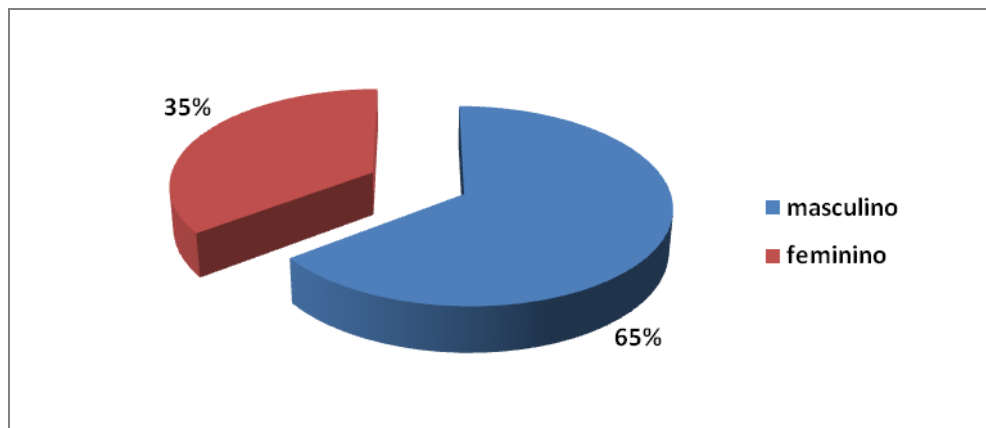


GRÁFICO 12 - DISTRIBUIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS QUANTO AO GÊNERO – GRUPO 2

Não se observou diferença significativa entre os neonatos dos dois grupos quanto à idade gestacional ($p=0,47$) e quanto ao gênero ($p=1,00$) (Gráfico 13).

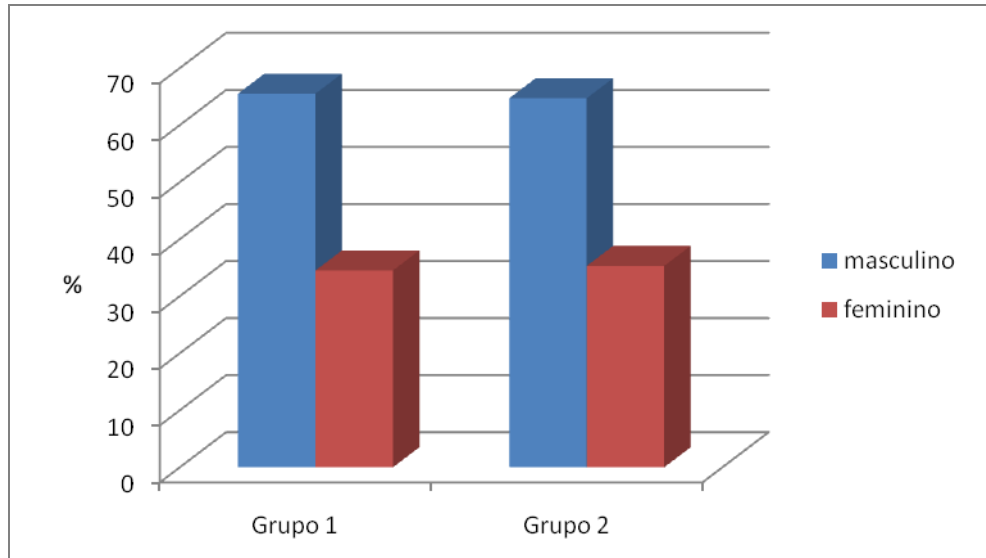


GRÁFICO 13 - COMPARAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO DOS RECÉM-NASCIDOS QUANTO AO GÊNERO
NOTA: Teste exato de Fisher: $p=1,00$.

A prevalência de parto cesárea foi menor neste grupo do que no G1 ($p=0,12$).

A porcentagem de prematuridade (11,7%) foi menor que no G1 ($p=0,47$). As complicações neonatais em ambos os grupos são mostradas no gráfico 14.

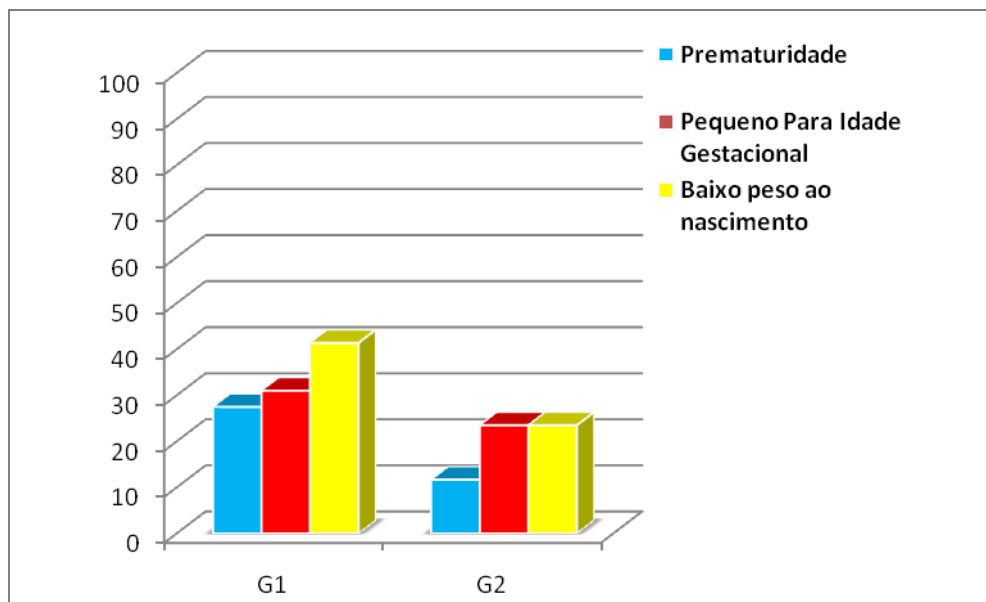


GRÁFICO 14 - COMPLICAÇÕES NEONATAIS CONFORME O GRUPO

O gráfico 15 ilustra a distribuição do peso de nascimentos dos recém-natos do grupo 2. Não se observou diferença significativa do valor médio do escore Z de peso de nascimento entre os grupos 1 e 2 ($p=0,41$).

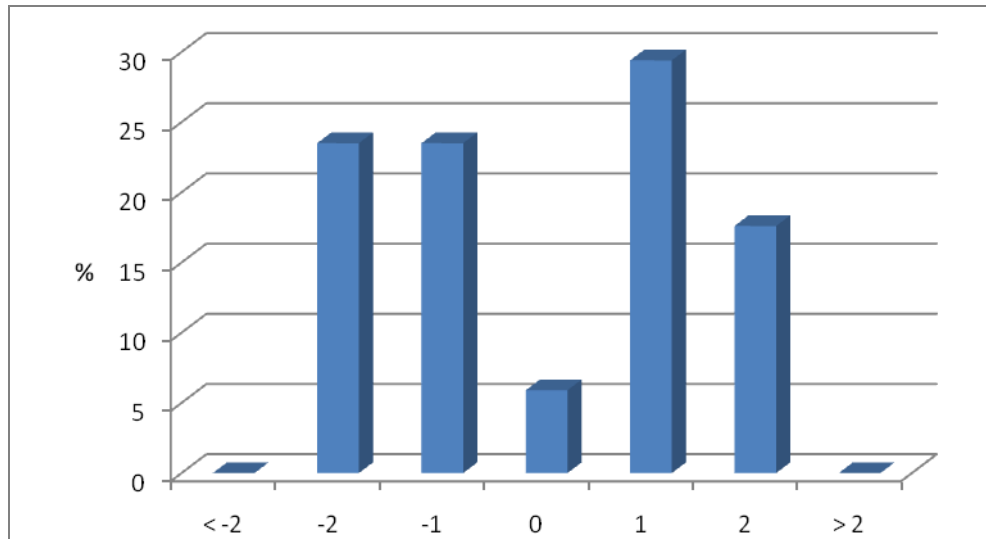


GRÁFICO 15 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO PESO DE NASCIMENTO DOS RECÉM-NATOS – GRUPO 2

O gráfico 16 ilustra a distribuição do escore Z da estatura dos recém-nascidos. Não se observou diferença significativa do valor médio de escore Z de estatura entre os grupos 1 e 2 ($p=0,65$).

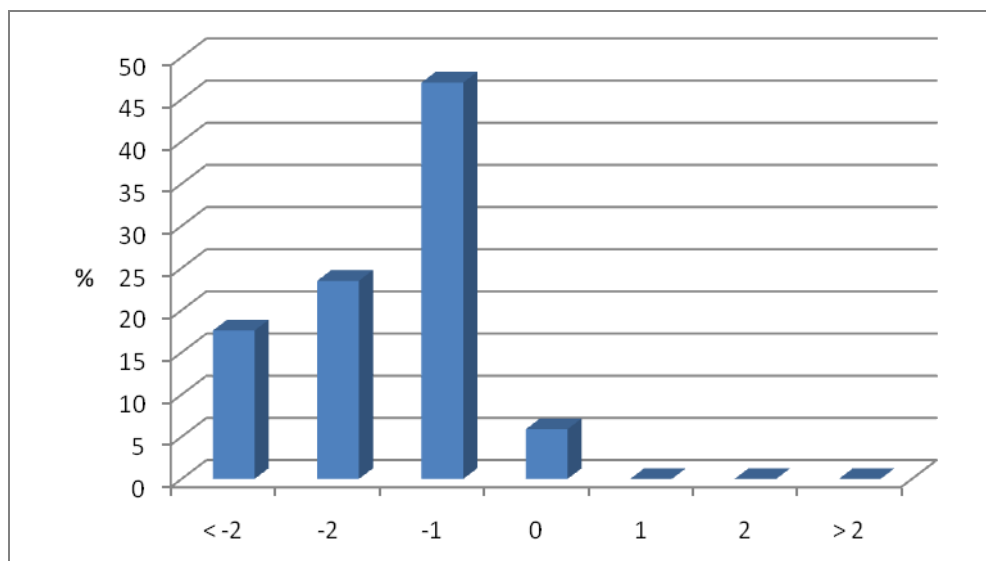


GRÁFICO 16 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO COMPRIMENTO DE NASCIMENTO – GRUPO 2

O gráfico 17 ilustra a distribuição do escore Z do perímetro cefálico dos recém-nascidos no grupo 2. Não se observou diferença significativa do valor médio do escore Z de perímetro cefálico entre os dois grupos ($p=0,44$).

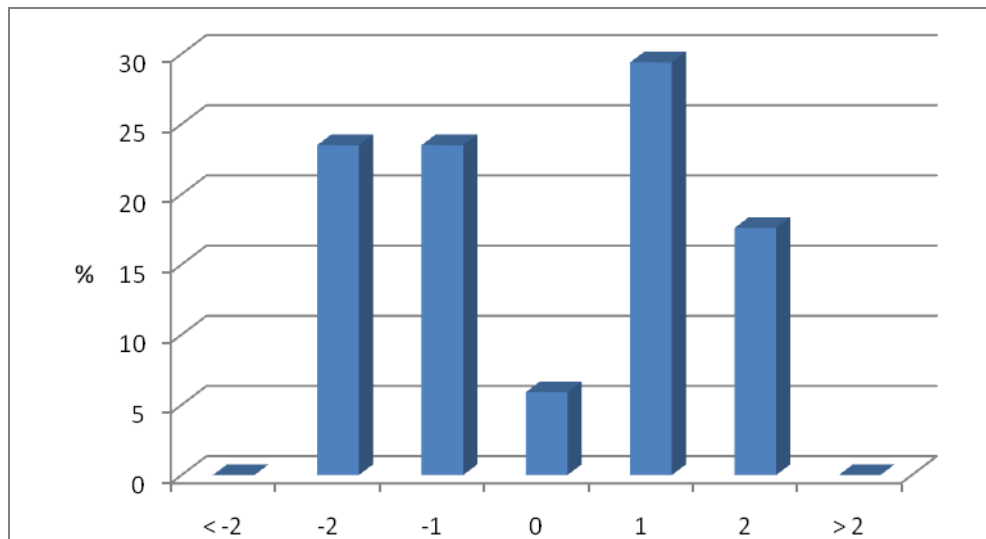


GRÁFICO 17 - DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE Z DO PERÍMETRO CEFÁLICO AO NASCIMENTO – GRUPO 2

A análise dos escores Z de peso e comprimento de acordo com a idade gestacional mostrou que 70,6% (12) dos pacientes foram AIG, 23,5% (4) foram PIG e 01 (5,9%) paciente foi considerado grande para a idade gestacional (GIG). O gráfico 18 ilustra a distribuição dos casos quanto à adequação do peso em relação à idade gestacional.

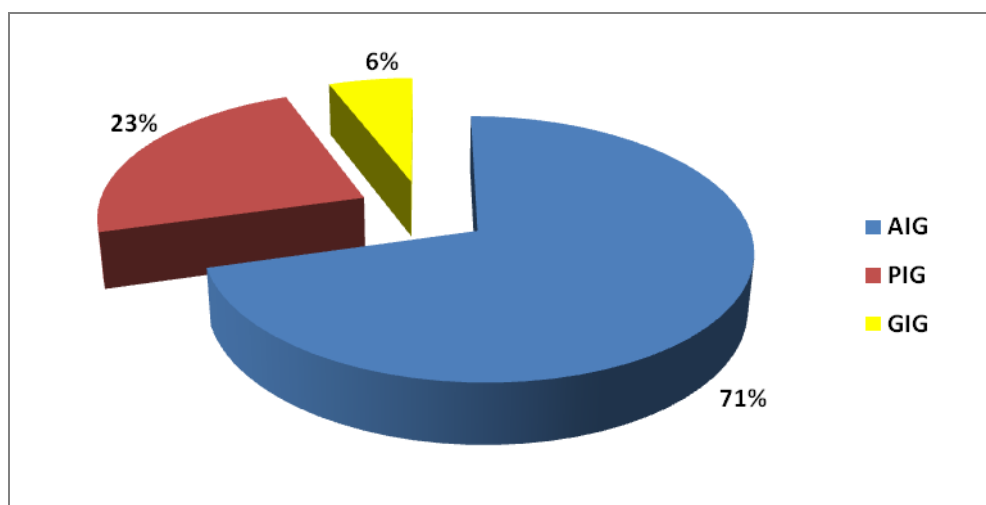


GRÁFICO 18 - ADEQUAÇÃO DE PESO E COMPRIMENTO DE ACORDO COM A IDADE GESTACIONAL NO GRUPO 2

Não houve diferença quanto à distribuição dos casos no que se refere à adequação do peso em relação à idade gestacional (Gráfico 19).

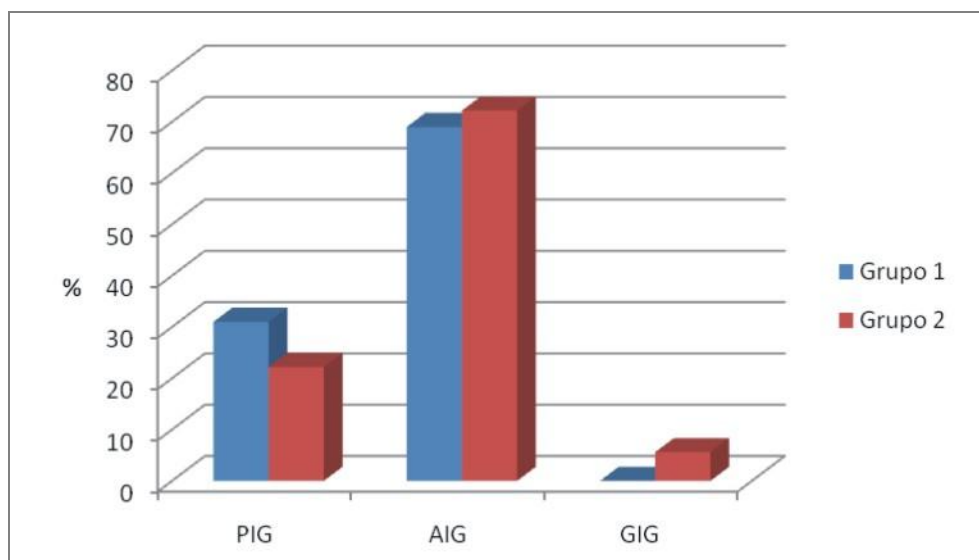


GRÁFICO 19 - ADEQUAÇÃO DE PESO E COMPRIMENTO EM RELAÇÃO À IDADE GESTACIONAL
G1 vs. G2

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson: $p=0,37$.

As características clínicas dos neonatos dos grupos 1 e 2 são resumidas na tabela 8.

TABELA 8 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS NEONATOS DOS DOIS GRUPOS

CARACTERÍSTICAS	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)	P
Número de neonatos	29	17	
Sexo			0,78
Feminino	10	07	
Masculino	19	11	
Peso (média ± DP) em g	2.635,9 ± 603,1	2.812 ± 740,9	0,37
Estatura (média ± DP) em cm	46,3 ± 3,3	47 ± 4,7	0,57
Perímetro cefálico (média ± DP) em cm	32,9 ± 2,6	34,2 ± 3,3	0,46
Neonatos PIG	9 (31%)	4 (23,5%)	0,37

NOTA: PIG: pequeno para a idade gestacional; AIG: adequado para a idade gestacional; GIG: grande para a idade gestacional.

A tabela 9 mostra os valores de TSH de triagem, TSH, T_4 livre, T_4 total e TRAb dos neonatos do G2. Quatro neonatos apresentaram disfunção tireoidiana, distribuídos da seguinte forma: dois neonatos com hipotireoidismo primário transitório (11,7%), um neonato com hipotireoidismo primário permanente (5,5%) e um neonato com hipertireoidismo (5,9%). A incidência de disfunção tireoidiana no G2 foi de 23,5%, comparado a 65,5% nos neonatos do G1. Não houve diferença estatisticamente significativa na incidência de hipotireoidismo primário permanente (1/29 no G1 e 1/17

no G2, $p=0,69$) e hipertireoidismo (0/29 no G1 e 1/17 no G2, $p=0,80$) entre ambos os grupos. Hipotireoidismo primário transitório [12/29 (41%) no G1 e 2/17(16%) no G2, $p=0,09$] tendeu a ser mais frequente no G1, assim como hipotireoidismo central (5/29 no G1 e 0/17 no G2, $p=0,16$), conforme demonstrado no gráfico 20.

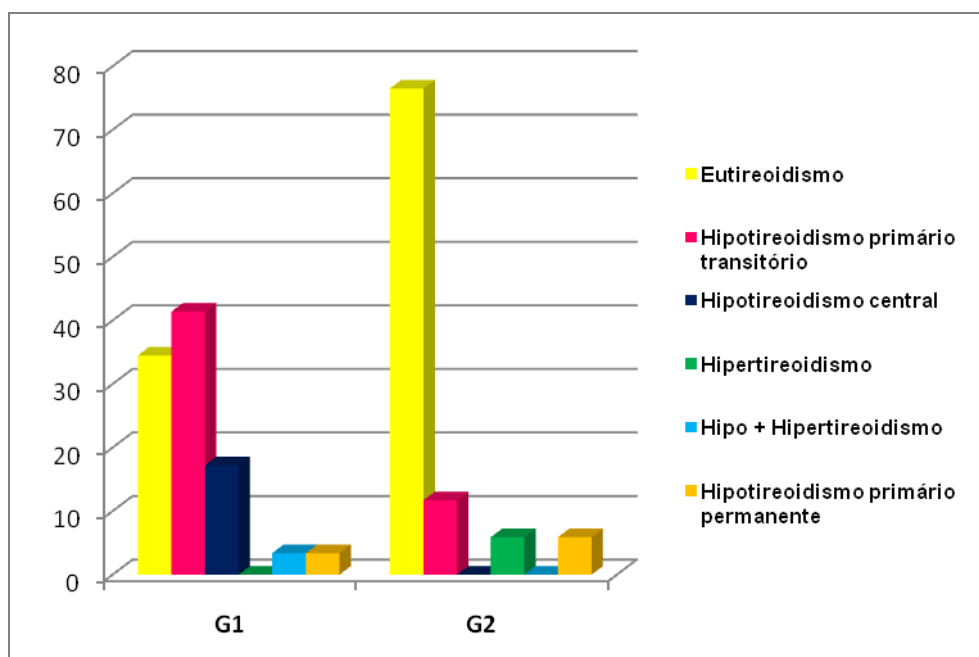


GRÁFICO 20 - DISFUNÇÃO TIREOIDIANA EM NEONATOS CONFORME O GRUPO

TRAb foi dosado em 8/17 (47%) neonatos, foi positivo em dois pacientes, um deles evoluiu com hipotireoidismo primário e outro apresentou hipertireoidismo.

TABELA 9 - MEDIANA, VALORES MÁXIMOS E MÍNIMOS DE TSH (mU/L), T₄ LIVRE (ng/dL), T₄ TOTAL (µg/dL) NO G2

EXAME	VALORES OBTIDOS
TSH triagem	40,1 (1,22 – 71,2)
TSH com 48h de vida ⁽¹⁾	2,85 (0,01 – 50,6)
T4 livre com 48h de vida ⁽¹⁾	1,77 (1,39 – 2,50)
T4 total com 48h de vida ⁽¹⁾	13,24 (7,67-24)

(1) Os valores de TSH, T₄ livre e T₄ total foram medidos em soro.

Medianas, valores mínimos e máximos de TSH, T₄ total e T₄ livre com 48 horas, conforme o diagnóstico, são mostrados na tabela 10.

TABELA 10 - MEDIANAS, VALORES MÁXIMOS E MÍNIMOS DE TSH (mU/L), T₄ TOTAL (µg/dL) e T₄ LIVRE (ng/dL) COM 48 HORAS DE VIDA DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO NO G2

DIAGNÓSTICO DOS NEONATOS	TSH	T ₄ TOTAL	T ₄ LIVRE
Eutireoidismo (n=13)	2,235 (0,38–11,3)	13,05 (7,67– 18,07)	1,77 (1,39-2,5)
Hipotireoidismo primário transitório (n=2)	- (3,33–16,5)	13,7 ⁽¹⁾	- (1,43-1,78)
Hipotireoidismo primário permanente (n=1) ⁽²⁾	71,2	ND	ND
Hipertireoidismo (n=1)	<0,01	>24,0	>6,0

(1) Apenas um paciente com hipotireoidismo transitório tem dosagem de T₄ total.

(2) O paciente com hipotireoidismo primário permanente não tem dosagens de T₄ total e livre com 48 horas de vida.

ND: não disponível.

Três recém-natos (17,6%) apresentavam um ou mais sinais clínicos de hipotireoidismo (icterícia prolongada, ponte nasal achatada, hérnia umbilical, constipação e baixo ganho de peso). O único neonato com hipertireoidismo era assintomático.

A mediana (valores mínimo e máximo) do tempo de seguimento foi de 43dias (6-240), excluindo o paciente com hipotireoidismo permanente.

Todos os recém-nascidos foram acompanhados regularmente; três foram tratados com levotiroxina, e neonato com hipertireoidismo não necessitou de intervenção terapêutica.

Na tabela 11 estão apresentados os valores obtidos de TSH, T₄ livre e T₄ total dos neonatos com 48 horas de vida, comparando os grupos 1 e 2.

TABELA 11 - VALORES DE TSH DE TRIAGEM, TSH (mU/L), T₄ LIVRE (ng/dL) E T₄ TOTAL (µg/dL) SÉRICOS DE 48H DE VIDA - (G1 vs. G2)

EXAME	GRUPO 1 (n=29)	GRUPO 2 (n=17)	P
TSH triagem	9,8 (0,01 – 192,0)	2,90 (0,01 – 50,6)	0,07 ⁽¹⁾
TSH com 48h de vida	6,4 (0,007 – 177,0)	2,85 (0,01 – 56,7)	0,29 ⁽¹⁾
T ₄ livre com 48h de vida	1,3 (0,44 – 1,91)	1,78 (1,39 – 2,50)	< 0,001 ⁽¹⁾
T ₄ total com 48h de vida	10,4 (3,61-16,62)	14,2 (7,67-24)	0,01 ⁽²⁾

(1) Teste de Mann-Whitney.

(2) Teste t de Student.

4.3.3 Eutireoidismo: dados clínicos das gestantes e neonatos

4.3.3.1 Gestantes

Treze gestantes compõem este grupo. A média \pm DP de idade cronológica era $31,6 \pm 4,4$ anos. Onze estavam em tratamento com levotiroxina previamente à gravidez; dez necessitaram de aumento da dose, com incremento médio de 25% em relação à dose usada antes da gestação. A mediana da dose de levotiroxina utilizada foi de 125µg/dia, mínimo de 75, máximo de 200.

Todas fizeram acompanhamento pré-natal, 10 no HC-UFPR e as outras em UBS, com mediana de 10,5 consultas (mínimo 3, máximo 20).

A mediana de tempo de DG materna prévia à gestação foi de seis anos, mínimo de um, máximo de dez anos.

Oito gestantes foram tratadas com ^{131}I previamente à gestação, com mediana de tempo de cinco anos (01-10 anos). Três fizeram tireoidectomia, com mediana de tempo de quatro anos antes da gestação (03-06 anos). Duas fizeram tratamento clínico.

TRAb foi dosado em apenas duas gestantes, sendo negativo em ambas. Anticorpos ATPO e AATG foram dosados em cinco, com títulos elevados de ATPO em quatro e de AATG em três.

As medianas, valores mínimos e máximos de TSH e T_4 livre das gestantes no primeiro, segundo e terceiro trimestre de gestação são mostradas na tabela 12. Duas gestantes apresentaram TPP; uma com 26 semanas por quadro grave de DHEG, e a outra com 36 semanas, sem causa específica. Nove tiveram parto normal (inclusive as duas com TPP).

Em relação às comorbidades maternas, duas apresentavam hipertensão arterial, uma trombose venosa profunda; uma apresentava depressão. Cinco gestantes tinham história familiar de DTAI.

4.3.3.2 Neonatos

Dos treze neonatos, oito eram do sexo masculino. A mediana de idade gestacional foi de 38 semanas (26-40 semanas). Doze neonatos foram atendidos na UTI neonatal/Berçário – HC-UFPR, e um encaminhado pelo Serviço de Neonatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. Três neonatos (23,07%) eram PIG e um GIG.

As medianas, valores mínimos e máximos de TSH, T_4 total e T_4 livre nos neonatos eutireoidianos com 48 horas de vida, foram: 2,23mU/L (0,38-11,3); 13,05µg/dL (7,67-18,07) e 1,77ng/dL (1,39-2,5), respectivamente. TRAb foi dosado em cinco, todos negativos.

A mediana de tempo de acompanhamento foi de 43 dias (6-240 dias). Nenhum neonato necessitou de tratamento com levotiroxina.

4.3.4 Hipotireoidismo neonatal primário transitório: dados clínicos das gestantes e neonatos

4.3.4.1 Gestantes

Duas gestantes (idades cronológicas de 29 e 33 anos, respectivamente) compõem este grupo, ambas fizeram acompanhamento pré-natal no HC-UFPR, com 10 e 14 consultas, respectivamente.

As duas gestantes estavam eutireoidianas (uma sem necessidade de levotiroxina antes e durante toda gravidez e a outra em uso de levotiroxina, a qual foi reajustada de 100 para 250mcg no decorrer da gestação). O tempo de evolução da DG nas duas pacientes previamente à gestação foi de três e cinco anos. Estas gestantes tiveram parto normal.

TRAb não foi dosado em nenhuma e anticorpos ATPO e AATG, dosados em apenas uma, mostrou apenas ATPO positivo.

Quanto a complicações na gestação, uma apresentou DHEG e outra, anemia.

Em relação às comorbidades maternas, uma gestante apresentava hipertensão arterial e uma, epilepsia.

As medianas, valores mínimos e máximos de TSH e T_4 livre das gestantes foram obtidas durante o segundo e terceiro trimestres são mostradas na tabela 12.

Duas gestantes tinham história familiar de DTAI.

4.3.4.2 Neonatos

Um neonato era do sexo masculino e outro do sexo feminino, ambos a termo e encaminhados a partir da UTI neonatal/ Berçário – HC-UFPR. Um dos neonatos era PIG.

Um bebê recebeu tratamento com levotiroxina, o qual foi mantido por 150 dias, o outro neonato não recebeu tratamento, pois o TSH de 48 horas era 16,5mU/L, mas na primeira consulta, aos nove dias de vida, novos índices de função tireoidiana estavam normais (TSH: 5,16mU/L, T_4 : 12,2µg/dL e T_4 livre: 1,73ng/dL); com 30 dias de vida o TSH era 5,1mU/L.

4.3.5 Neonato com hipotireoidismo primário permanente

Um neonato do sexo masculino foi encaminhado pela FEPE por alteração do TSH de triagem (71,2mU/L na primeira amostra e 50,6mU/L na segunda). Nasceu de termo, de parto cesárea e AIG. Na primeira consulta, aos 13 dias de vida apresentava sonolência, hipoatividade, icterícia, livedo reticular e base nasal alargada. Os exames confirmatórios mostraram: TSH 95,8mU/L e T_4 total 10,4µg/dL. Foi iniciado tratamento com levotiroxina.

Após dois anos e oito meses, a levotiroxina foi suspensa e os exames de função tireoidiana confirmaram diagnóstico de hipotireoidismo congênito primário permanente por tireoide ectópica.

O diagnóstico de DG da mãe foi feito sete anos antes da gestação; foi tratada com DAT durante três anos e estava eutireoidiana há quatro anos. Durante acompanhamento pré-natal em UBS não houve necessidade de qualquer medicamento.

4.3.6 Neonato com hipertireoidismo

Um recém-nato do sexo masculino, nascido de gestação de termo, de parto cesárea e AIG, foi submetido à avaliação laboratorial com 48 horas, que demonstrou hipertireoidismo (TSH < 0,01mU/L; T₄ > 24µg/dL; T₄ livre > 6,0ng/dL) e TRAb negativo. A primeira consulta no nosso serviço foi realizada somente aos 38 dias de vida e o paciente estava assintomático. O TSH permanecia suprimido (TSH: 0,05mU/L), e o T₄ livre era normal (1,54ng/dL). O recém-nato permaneceu em observação até os quatro meses de vida, sem necessidade de medicações.

A mãe recebeu dose ablativa de ¹³¹I dois anos antes da gestação, desenvolveu hipotireoidismo e estava em uso de 125µg/dia de levotiroxina. No pós-parto imediato o TRAb era positivo (108U/L). Como o pré-natal foi realizado em UBS, não dispomos de exames de função tireoidiana durante o pré-natal.

Os valores de função tireoidiana das mães em relação ao diagnóstico de função tireoidiana dos neonatos são mostrados na tabela 12.

TABELA 12 - MEDIANAS, VALORES MÍNIMOS E MÁXIMOS DE TSH (mU/L) E T₄ LIVRE (ng/dL) NAS GESTANTES DO GRUPO 2 DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO DOS NEONATOS

DIAGNÓSTICO DOS NEONATOS	1.º trimestre		2.º trimestre		3.º trimestre	
	TSH	T ₄ L	TSH	T ₄ L	TSH	T ₄ L
Eutireoidismo (n=13)	2,2(0,03-42)	1,3(0,6-6)	0,4(0,02-3,1)	1,2(0,08-1,7)	0,5(0,06-15,5)	1,0(0,6-1,4)
Hipotireoidismo Primário (n=2)	2,6	1,34	1,18-1,56	0,9-1,0	1,16-2,9	0,9-1,0
Hipotireoidismo primário persistente	ND	ND	ND	ND	2,2	ND
Hipertireoidismo	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND: não disponível.

As características das gestantes de acordo com a evolução do neonato são comparadas na tabela 13.

TABELA 13 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS DAS GESTANTES DO G2, DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO DOS NEONATOS

CARACTERÍSTICAS	SUBGRUPO EUTIREOIDISMO	SUBGRUPO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO TRANSITÓRIO	SUBGRUPO HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO PERMANENTE	SUBGRUPO HIPERTIREOIDISMO
Número de gestantes	13	2	1	1
Pré-natal no HC-UFPR	10	2	-	-
Consultas de pré-natal (média/gestante)	10,8	12	-	-
Uso de $L-T_4$ (dose média)	11 (125mcg/dia)	1 (250mcg/dia)	-	1 (125mcg/dia)
Gestantes sem medicação	2	1	1	-
Incremento médio na dose de $L-T_4$	25%	150%	-	0%
Gestantes que necessitaram de aumento da dose de $L-T_4$	10	1	-	-
Tempo de DG prévio à gestação (mediana em anos)	6	4	7	3
Gestantes tratadas com ablação com ^{131}I	8	1	-	1
Gestantes tratadas com tireoidectomia	3	-	-	-
Dosagem de TRAb	2 ⁽¹⁾	NR	NR	1 ⁽²⁾
Parto cesárea	4	-	1	1

(1) Ambos negativos.

(2) TRAb positivo (108U/L).

NR: não realizada.

5 DISCUSSÃO

Antes do advento das tionamidas para tratamento do hipertireoidismo, a associação DG e gestação era acompanhada de elevada incidência de morte, tanto materna quanto fetal. A partir da década de 1940, iniciou-se o tratamento de gestantes hipertireoideas com tionamidas, o que resultou numa redução significativa da mortalidade materna e fetal (MESTMAN, 2004). Nos últimos 30 anos, os avanços no tratamento da DG e o maior conhecimento da fisiopatologia da doença durante a gestação propiciaram melhor controle da tireotoxicose e diminuição acentuada da incidência de complicações maternas e fetais.

Todavia, ainda hoje, especialmente na população com baixo índice sociocultural, um dos principais desafios do tratamento da gestante com hipertireoidismo é o de conscientizar a gestante de que as complicações podem ser evitadas se a doença tireoidiana for adequadamente tratada, isto é, o concurso de endocrinologista em conjunto com o obstetra, além da aderência estrita ao protocolo de tratamento por parte da gestante. Neste estudo em particular, a irregularidade do tratamento foi frequente, porém é interessante destacar que a média de consultas no pré-natal foi alta, ou seja, as gestantes comparecem as consultas, mas por algum motivo, talvez econômico, cultural ou mesmo por não se conscientizarem da importância do tratamento, não utilizam a medicação prescrita. Isso, combinado à indisponibilidade das dosagens sistemáticas de T_4 livre, TSH e TRAb, permite compreender por que se encontrou um percentual significativo de complicações tanto maternas quanto fetais. A não disponibilidade do TRAb rotineiramente em nosso serviço é um outro ponto falho no atendimento a gestantes e neonatos, pois o TRAb é realizado em laboratório conveniado com o Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFPR e depende de verba orçamentária, o que faz com que muitas vezes esse contrato seja interrompido. Desta forma, um número significativo de gestantes e crianças não tem determinação dos valores de TRAb disponíveis, o que prejudica a elucidação da fisiopatologia da disfunção tireoidiana.

5.1 COMPLICAÇÕES MATERNAS

Um terço das gestantes apresentou complicações durante a gravidez. Nas gestantes do grupo 1 (DG ativa) as complicações foram mais frequentes (73,3%) do que nas com doença inativa (26,7%). Entretanto, quando as complicações foram individualizadas, a frequência três vezes maior no grupo 1 não foi representativa. Assim, não se observou diferença significativa entre os dois grupos em relação a TPP, a DHEG, a AA e a anemia. Essa discrepância pode ser devido ao fato de que o número de pacientes do grupo 2 é muito pequeno. Todavia, duas complicações foram observadas exclusivamente nas gestantes do grupo 1: crise tireotóxica e insuficiência cardíaca congestiva, pois tratam-se de complicações ligadas diretamente à descompensação da DG.

A prevalência de DHEG num grupo de 604 gestantes acompanhadas em um hospital público em São Paulo foi de 3,64% (GONÇALVES; FERNANDES, 2005), ou seja, uma taxa bastante inferior à encontrada em ambos os grupos (G1: 29,6% e G2: 22,2%).

No Brasil, a prevalência de TPP na população geral é de 6,4% (BEZERRA; OLIVEIRA; LATORRE, 2006), isto é, taxas bem inferiores às encontradas nos grupos G1 (29,6%) e G2 (11,1%) deste estudo.

Watanabe *et al.* relataram prevalência de 11,7% de episódios de AA numa população de 1531 gestantes atendidas em Unidade de Emergência em São Paulo (WATANABE *et al.*, 2002), ou seja, o dobro da taxa encontrada no grupo 2 deste estudo (5%), porém menor que a encontrada no G1 (26%), essa diferença se deve provavelmente ao menor número de consultas pré-natal do grupo de Watanabe e ao fato de se tratar de uma população heterogênea, com várias comorbidades.

Na literatura, os dados de incidência de complicações referem-se apenas a pacientes que foram tratadas *versus* não tratadas. Os dados de pacientes tratadas mostram percentuais de complicações gestacionais mais baixas que as encontradas em nosso estudo, como 25,9% vs. 7% de casos de DHEG e 11,1% vs. 2,0% de casos de crise tireotóxica (ABALOVICH *et al.*, 2007).

Em nosso país, Pinheiro *et al.* também relataram incidência elevada de complicações maternas como hiperemese, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, insuficiência cardíaca e crise tireotóxica em 43,3% de gestantes por eles estudadas. Dois terços (65%) apresentavam DG descompensada e as demais, doença compensada.

Aqueles autores correlacionaram as complicações aos valores de T_4 livre ($2,9 \pm 1,7$ vs. $1,2 \pm 0,2$), dose diária média de PTU ($427,9$ vs. $285,8\text{mg}$) e idade materna (26 vs. 25 anos) (PINHEIRO *et al.*, 2008).

Neste estudo, embora as médias de idade dos grupos 1 e 2 não fossem significativamente diferentes ($30,2$ e $30,4$ anos, respectivamente) elas são maiores que as das gestantes estudadas por Pinheiro *et al.* A dose diária média de PTU utilizada pelas pacientes deste estudo ($476,2\text{mg}$) foi semelhante às utilizadas pelo grupo de pacientes que usaram as maiores doses, no estudo de Pinheiro *et al.*; contudo os valores de T_4 livre neste estudo foram um pouco menores, tanto se considerar o grupo 1 quanto o grupo 2. É provável que a diferença dos valores de T_4 explique o percentual um pouco maior de complicações maternas relatadas por aqueles autores (43 vs. $31,9\%$ deste estudo).

Millar *et al.* avaliaram gestantes com hipertireoidismo controlado antes e durante a gravidez e com hipertireoidismo não controlado, e relataram um risco $4,74$ vezes maior de desenvolver pré-eclâmpsia grave em gestantes com hipertireoidismo não controlado (MILLAR *et al.*, 1994).

Crise tireotóxica ocorreu em três pacientes deste estudo, correspondendo a $6,6\%$ da amostra; esse índice é mais alto que o descrito na literatura. Entretanto, não ocorreu nenhum caso de mortalidade fetal ou materna, diferente do que referem Yildizhan *et al.*, de que o risco de tireotoxicose na gestação é de 1% , com taxa de mortalidade materna e fetal de 30% e 24% , respectivamente (YILDIZHAN *et al.*, 2009).

5.2 COMPLICAÇÕES NEONATAIS

As complicações neonatais ocorreram em $46,8\%$ dos neonatos do estudo. Considerando os grupos isoladamente, $55,2\%$ do G1 e $33,3\%$ do G2, apresentaram algum tipo de complicação neonatal, como prematuridade, retardo de crescimento intrauterino (RCIU), causando nascimento de pacientes PIG, ou baixo peso ao nascimento. Pinheiro *et al.* relataram complicações em $20,8\%$ dos fetos de gestantes com hipertireoidismo compensado e em $44,4\%$ nos casos de gestantes com hipertireoidismo descompensado (PINHEIRO *et al.*, 2008).

A prevalência de baixo peso ao nascimento, numa população de 687.626 nascidos vivos no Estado de São Paulo, relatados por Kilstajn *et al.* foi de 8,8% (KILSZTAJN *et al.*, 2003); em Curitiba e região metropolitana, a prevalência de crianças nascidas com baixo peso é de 9,5 % (Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC, 2010). No grupo G1 deste estudo observou-se uma taxa de 41,3% e no grupo G2, 22,2%, ambas bastante superiores às descritas na população geral.

A prevalência de recém-natos PIG descrita por Furquim de Almeida e Mello Jorge, em uma população de 2.251 nascidos vivos na cidade de Santo André foi de 4,3% (FURQUIM DE ALMEIDA; MELLO JORGE, 1998). Os mesmos autores citam taxas de 4,9% na cidade de São Paulo, 7,2% na cidade de Pelotas e 2% na Suécia. Neste estudo encontramos 31 e 22,2% de prevalência nos grupos G1 e G2, respectivamente, isto é, valores bem maiores do que os encontrados na população geral.

A prevalência de prematuridade no Brasil varia de 3,4 a 15,1% (SILVEIRA *et al.*, 2008). Neste estudo, encontraram-se taxas de prematuridade de 38,1% no grupo G1 e 11,1% no grupo G2.

5.2.1 Baixo Peso ao nascimento e retardo de crescimento intrauterino

A associação entre baixo peso ao nascimento e aumento da prevalência de morbi-mortalidade tem sido descrita frequentemente nas gestações de mães com hipertireoidismo. Na gravidez normal, o peso do feto aumenta gradualmente durante o primeiro e segundo trimestres, e duplica no terceiro trimestre da gestação. A presença de hipertireoidismo durante a gravidez, particularmente no último trimestre, pode afetar o peso de nascimento do neonato.

Millar *et al.*, em 1994, relataram que neonatos de mães com hipertireoidismo não controlado ou controlado durante a gestação têm risco relativo de 9,24 e 2,36, respectivamente, de apresentarem baixo peso ao nascimento quando comparados a neonatos de mães eutireoidianas, em consequência principalmente de prematuridade e retardo de crescimento intrauterino (MILLAR *et al.*, 1994). Phoojaroenchanachai *et al.*, descreveram prevalência de baixo peso ao nascimento em 22,9% entre neonatos de mães com hipertireoidismo, contra 9,8% nos de mães eutireoidianas

(PHOOJAROENCHANACHAI *et al.*, 2001). Dados recentes, publicados por Luewan *et al.*, num estudo com 180 gestantes com hipertireoidismo, comparadas a 360 controles, na Tailândia entre 1994 e 2008, relataram baixo peso ao nascimento em 26,7% dos neonatos cujas mães apresentaram hipertireoidismo, *versus* 18,3% dos controles, o que confere risco relativo de 1,35 (95% CI) (LUEWAN; CHAKKABUT; TONGSONG, 2010). Neste estudo a prevalência de baixo peso no grupo de mães com doença ativa foi de 41,4%, a qual não foi significativamente diferente da observada no grupo de mães com doença curada (22,2%, $p=0,21$). Se considerarmos apenas as mães ($n=09$) com hipertireoidismo no terceiro trimestre, 81,8% dos neonatos apresentaram baixo peso ao nascimento.

Pinheiro *et al.* relataram ocorrência de RCIU em 20% dos neonatos das gestantes com DG, três quartos destes no grupo de DG descompensada, e atribuíram como causas do RCIU níveis mais elevados de T_4 livre no terceiro trimestre e doses mais altas de PTU. Entretanto, quatro gestantes usaram propranolol, que é uma droga que pode causar RCIU, quando usada em doses elevadas e de forma crônica (PINHEIRO *et al.*, 2008). Em nosso estudo, RCIU foi observado em 13 casos (27,6%), dos quais 69,3% pertenciam ao grupo de mães com DG ativa, valores semelhantes aos descritos por Pinheiro *et al.* Apenas três destas gestantes utilizaram propranolol, mas em doses baixas e por curto período de tempo.

Vários estudos mostram que recém-natos de mães com DG têm risco aumentado de desenvolvimento de hipertireoidismo neonatal e que este seria o fator causal do RCIU. Contudo, nesta casuística os recém-natos com baixo peso ao nascimento eram eutireoidianos ou apresentaram hipotireoidismo primário ou hipotireoidismo central. Outra hipótese para o baixo peso ao nascimento é o estado de subnutrição que ocorre na gestante com hipertireoidismo, prejudicando a transferência de nutrientes para o feto no terceiro trimestre de gestação (PHOOJAROENCHANACHAI *et al.*, 2001; ORDOOKHANI *et al.*, 2007).

5.2.2 Prematuridade

Há relatos de TPP em 88% das gestantes com DG não tratadas comparadas com 25% daquelas com hipertireoidismo não completamente controlado e 8% das

adequadamente tratadas (ABALOVICH *et al.*, 2007). Neste estudo, a prevalência de parto prematuro nas gestantes com tratamento irregular foi de 50% contra 19% das adequadamente tratadas.

Pinheiro *et al.* verificaram prematuridade em 54,3% das gestantes com DG descompensada e 47,1% das gestantes com doença compensada, porém nesse estudo a definição de doença compensada baseou-se nos níveis de T₄ livre no terceiro trimestre, portanto ambos os grupos continham mães tratadas ou não tratadas (PINHEIRO *et al.*, 2008).

Luewan *et al.* descreveram prematuridade em 21,7% recém-natos de mães com hipertireoidismo, comparados a 12,2% dos controles, o que conferiu um risco relativo de 1,3 (LUEWAN; CHAKKABUT; TONGSONG, 2010).

5.2.3 Alterações neurológicas

Apesar de geralmente esses distúrbios na função tireoidiana neonatal serem transitórios, pode haver repercussões em longo prazo no desenvolvimento físico e intelectual destes pacientes, sugerindo a necessidade de acompanhamento prolongado deles a despeito da normalização da função tireoidiana.

Miki *et al.* descreveram, em 1999, os resultados de acompanhamento por um período de cinco a dez anos de cinco neonatos de mães com DG, quatro que apresentaram hipertireoidismo com necessidade de tratamento no período neonatal, e um hipotireoidismo primário transitório. Após os cinco anos de idade, um paciente tinha baixa estatura, dois apresentavam anticorpos antitireoidianos ainda positivos, e o paciente com hipotireoidismo transitório apresentava atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, com valores limítrofes nos testes de avaliação do QI (MIKI *et al.*, 1999).

Por ora, não existem dados de avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor dos pacientes deste estudo.

5.3 DISFUNÇÃO TIREOIDIANA EM NEONATOS

A incidência de disfunção tireoidiana dos neonatos de mães com doença ativa e mães com doença curada foi de 51%; porém se considerarmos apenas o grupo de doença ativa foi de 65,5%, o que é uma taxa maior que a publicada por Papendieck *et al.*, que encontraram 32% num grupo de 28 neonatos, todas com hipertireoidismo neonatal. Oito eram produto de mães hipertireoideas e um tinha mãe eutireoidiana pós-tireoidectomia (PAPENDIECK *et al.*, 2009).

Luton *et al.* fizeram avaliação ultrassonográfica de fetos de gestantes com hipertireoidismo seguida de dosagens hormonais nos casos com evidência de disfunção tireoidiana (alteração de volume e fluxo tireoideanos, biometria fetal e frequência cardíaca), complementada com dosagens hormonais após 48 horas de vida. No grupo de mães com DG curada ou em remissão (TRAb negativo), algumas em uso apenas de levotiroxina, esses autores não encontraram nenhum caso de disfunção tireoidiana. Por outro lado, no grupo de gestantes em uso de DAT e (ou) TRAb positivo, foi encontrada disfunção tireoidiana em 11 (26,8%) fetos. Destes, sete apresentaram hipotireoidismo e quatro, hipertireoidismo; os primeiros receberam levotiroxina injetada por via intra-amniótica e os hipertireoideos pelo aumento da dose de tionamidas em uso pelas gestantes (LUTON *et al.*, 2005a).

As disfunções tireoidianas apresentadas pelos neonatos, avaliadas neste estudo, envolveram crianças dos dois grupos, inclusive neonatos de mães com doença curada, tratadas apenas com levotiroxina, um grupo considerado de baixo risco para desenvolvimento de disfunção tireoidiana.

A prevalência elevada de disfunção tireoidiana em nosso estudo provavelmente se deva ao fato de que o nível sociocultural das mães que são atendidas no HC-UFPR é baixo, com consequente má-adesão ao tratamento.

A patogênese da disfunção tireoidiana fetal nem sempre foi plenamente estabelecida em virtude da indisponibilidade da dosagem de TRAb, como é sempre indicado ao se tratar um paciente portador de DG. Outra limitação do estudo é o seu caráter retrospectivo, baseado no levantamento de dados de revisão de prontuários médicos de um Hospital de ensino, que muitas vezes são preenchidos parcialmente o que dificulta bastante a análise e à não aderência ao protocolo de seguimento endocrinológico de gestantes portadoras de hipertireoidismo.

5.3.1 Hipotireoidismo primário

A prevalência de hipotireoidismo primário na população de pacientes submetidos ao teste de triagem neonatal no Estado do Paraná é de 1: 3.953 e no Brasil de 1:4.795 (NESI-FRANÇA, 2006; RAMOS *et al.*, 2009). Junfen descreveu prevalência de hipotireoidismo primário em neonatos de mães saudáveis na população chinesa no período de 2000 a 2003 de 0,7%, significativamente mais baixa que os 9% relatados encontrados em neonatos de mães com DTAI (JUNFEN *et al.*, 2005). Neste estudo, a prevalência de hipotireoidismo primário em recém-natos de mães com DG ativa foi de 44,8%. Em todos os casos de hipotireoidismo primário as mães estavam em uso de doses elevadas de DAT. Embora se possa estabelecer relação causal dose de tionamida/hipotireoidismo primário, essa não seria a única e (ou) principal etiologia, uma vez que não foi dosado TRAb, bem como outros anticorpos, de forma sistemática.

No G2, o hipotireoidismo primário foi diagnosticado em 4/18 (22,2%) neonatos. O diagnóstico de hipotireoidismo foi feito por alteração do teste de triagem neonatal e o diagnóstico de DG materna curada foi feito por ocasião da primeira consulta do neonato. Como as mães não faziam uso de DAT, um dos fatores etiopatogênicos do hipotireoidismo seria a passagem transplacentária de anticorpos maternos. Porém esse mecanismo não pôde ser confirmado porque a dosagem dos anticorpos antitireoidianos maternos não estava disponível.

Em 1999, Dussault e Fisher pesquisaram a prevalência de disfunção tireoidiana em 259 mães de neonatos com hipotireoidismo congênito diagnosticado pelo programa de triagem neonatal. Esses autores encontraram nas mães dos neonatos com hipotireoidismo congênito maior prevalência de níveis suprimidos de TSH em relação aos controles (6,1% vs. 2,9%), maior prevalência hipertireotropinemia em relação aos controles (7,0% vs. 0,9%), porém níveis semelhantes de anticorpos ATPO (11,6% vs. 12,1%). Entre os pacientes com hipotireoidismo congênito, 27% apresentaram a forma transitória; a prevalência de ATPO nas mães foi de 77% e de hipertireotropinemia 100%, indicando que a maioria, se não todos os casos de hipotireoidismo congênito transitório, seria decorrente de doença tireoidiana autoimune materna e da ação de anticorpos bloqueadores do receptor de TSH (DUSSAULT; FISHER, 1999).

A maioria dos pacientes com hipotireoidismo primário transitório descritos por Junfen *et al.* não apresentava sintomatologia evidente de hipotireoidismo, exceto icterícia

prolongada (JUNFEN *et al.*, 2005), diferente dos dados deste estudo, no qual 61,5% dos pacientes com hipotireoidismo primário do G1 e todos do G2 eram sintomáticos.

Apesar de relação direta entre risco de hipotireoidismo neonatal e dose elevada de tionamidas, hipotireoidismo neonatal tem sido relatado em casos de uso de doses pequenas (50mg/dia) e dosagem negativa de TRAb. Segundo Mandel e Cooper, isso poderia ocorrer pela maior sensibilidade à ação da tionamida (MANDEL; COOPER, 2001). Como contraponto a esses dados, Momotani *et al.* não encontraram hipertireotropinemia neonatal após uso de doses elevadas de DAT (PTU e MMZ) e, contrariamente, ocorrência de hipertireotropinemia após uso de doses baixas de tionamidas (MOMOTANI *et al.*, 1997).

5.3.2 Hipertireoidismo

A incidência de hipertireoidismo neonatal é de 1:70.000 nascidos vivos e, segundo relatos de Smith *et al.*, sobe para 1:5.000 em neonatos prematuros e de extremo baixo peso; nos neonatos de mães com DG essa incidência é de 1 em cada 70 neonatos (SMITH *et al.*, 2001).

Apesar dos relatos de maior frequência de hipertireoidismo em prematuros, os dois casos de hipertireoidismo no presente estudo ocorreram em neonatos de termo, com peso adequado para a idade gestacional, um pertencente ao grupo de doença ativa materna (coincidentemente um dos poucos casos em que se fez dosagem de TRAb) e o outro, ao do grupo de doença curada, o que dá uma incidência mais elevada nesta casuística do que a relatada por aqueles autores.

Nos sete pacientes descritos por Smith *et al.* a média de idade do diagnóstico foi de nove dias e a média de idade de início do tratamento foi de doze dias. Dois pacientes foram tratados com PTU e os demais com carbimazol e propranolol. Quatro apresentaram hipotireoidismo 48 horas após o início do tratamento; destes, três apresentavam função tireoidiana normal após a suspensão das tionamidas e um necessitou de reposição com levotiroxina após a retirada das tionamidas. Segundo os autores, este paciente provavelmente desenvolveu hipotireoidismo devido à presença de TRAb inibidor do receptor de TSH (SMITH *et al.*, 2001). Dos pacientes

com hipertireoidismo descritos em nosso estudo, apenas um recebeu tratamento (MMZ e Iugol) durante dois meses.

5.3.3 Hipotireoidismo central

A prevalência de hipotireoidismo central em neonatos de gestantes com DG materna ativa é de 1-5% (KEMPERS *et al.*, 2003). Em nosso estudo, porém, a prevalência foi de 17,2% no G1, refletindo os aspectos socioculturais de nossa população, como anteriormente citado.

Em concordância com os dados de Kempers e *et al.*, observamos uma relação causal direta entre hipertireoidismo materno inadequadamente controlado e hipotireoidismo congênito central neonatal (KEMPERS *et al.*, 2003). As mães dos cinco neonatos com hipertireoidismo central apresentaram valores de T₄ livre elevados durante toda a gestação, como mostrado na seção de resultados e apresentavam irregularidade no tratamento, além disso duas gestantes tiveram crise tireotóxica.

O tempo de tratamento dos pacientes descritos Kempers *et al.* variou de 1 a 3 anos (KEMPERS *et al.*, 2003). O tempo de tratamento dos pacientes deste estudo variou de 5 a 19 meses.

Minamitani *et al.* relataram um caso de recém-nato prematuro de 32 semanas, cuja mãe apresentava hipertireoidismo por DG e que desenvolveu crise tireotóxica durante o trabalho de parto. O neonato desenvolveu hipotireoidismo central a partir do sétimo dia e recebeu tratamento até os 13 meses de vida (MINAMITANI *et al.*, 2003).

5.4 GEMELARIDADE

Refetoff e colaboradores descreveram, em 1974, dois casos de gestações gemelares de mães com DG, em tratamento com DAT, uma delas com PTU 400mg/dia e a outra com MMZ em uso irregular. Em ambos os casos um dos gemelares foi afetado e desenvolveu quadro de hipotireoidismo primário transitório, e o outro gemelar não

apresentou alterações da função tireoidiana, sugerindo assim a influência da variação individual na metabolização de DAT (REFETOFF *et al.*, 1974).

O'Connor *et al.*, em 2007, também relataram função tireoidiana discordante em dois gemelares prematuros cuja mãe tinha DG em tratamento com DAT; um gemelar apresentou hipertireoidismo e o outro hipotireoidismo (O'CONNOR; PAGET-BROWN; CLARKE, 2007).

Em nosso estudo havia duas gestações gemelares, ambas no grupo de DG ativa, em uma delas ambos os neonatos eram eutireoidianos, e na outra, apenas um dos gemelares apresentou hipotireoidismo primário transitório; as doses de DAT das gestantes eram semelhantes (PTU: 600mg/dia e MMZ: 30mg/dia, respectivamente) e ambas apresentavam hipertireoidismo laboratorial no terceiro trimestre.

6 CONCLUSÕES

- 1) A prevalência de complicações gestacionais nas pacientes com DG foi maior do que a relatada em gestantes sem doença tireoidiana.
- 2) A prevalência de complicações neonatais em recém-natos de mães com DG foi maior do que a encontrada na população geral.
- 3) A ocorrência de disfunção tireoidiana neonatal foi maior nos conceptos de mães com DG ativa, porém não atingiu diferença estatisticamente significativa em relação aos neonatos de mães com DG curada.
- 4) Crise tireotóxica foi mais freqüente em neonatos de mães com doença de Graves ativa descompensada, ou irregularmente tratada, e apresentou incidência maior que a descrita na literatura.
- 5) Hipotireoidismo primário transitório ocorreu principalmente nas gestantes que estavam hipertratadas devido as elevadas doses de drogas antitireoidianas administradas principalmente no segundo e terceiro trimestres de gestação.
- 6) Hipotireoidismo central ocorreu com maior frequência nas gestantes que apresentavam níveis mais elevados de T4 livre no terceiro trimestre de gestação, evidenciando doença não adequadamente tratada.
- 7) Através desse estudo implementou-se o protocolo descrito no Apêndice 1 na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR.

REFERÊNCIAS

- ABALOVICH, M.; AMINO, N.; BARBOUR, L. A.; COBIN, R. H.; DE GROOT, L. J.; GLINOER, D.; MANDEL, S.; STAGNARO-GREEN, A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v.92, n.8, p.S1-S47, 2007.
- AMERICAN THYROID ASSOCIATION. **Thyroid disease and pregnancy**. 2005. Disponível em: <www.thyroid.org>. Acesso em: 19 dez. 2008.
- AMINO, N.; IZUMI, Y.; HIDAKA, Y.; TAKEOKA, K.; NAKATA, Y.; TATSUMI, K.; NAGATA, A.; TAKANO, T. No increase of blocking type anti-thyrotropin receptor antibodies during pregnancy in patients with Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, n.12, p.5.871-5.874, 2003.
- ANSELMO, J.; CAO, D.; KARRISON, T.; WEISS, R.; REFETOFF, S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. **JAMA**, v.292, n.6, p.691-695, 2004.
- BÁNHIDY, F.; PUHÓ, E. H.; CZEIZEL, A. E. Possible association between hyperthyroidism in pregnant women and obstructive congenital abnormalities of urinary tract in their offspring – a population-based case-control study. **J Matern Fetal Neonatal Med**, 2010. Disponível em: <<http://www.informahealthcare.com/>>. Acesso em: 21 jul. 2010.
- BECKS, G. P.; BURROW, G. N. Thyroid disease and pregnancy. **Med Clin North Am**, v.75, n.1, p.121-150, 1991.
- BERG, G.; JACOBSSON, L.; NYSTRÖM, E.; GLEISNER, K. S.; TENNVALL, J. Consequences of inadvertent radioiodine treatment of Graves' disease and thyroid cancer in undiagnosed pregnancy. Can we rely on routine pregnancy testing? **Acta Oncologica**, v.47, p: 145-149, 2008.
- BEZERRA, L. C.; OLIVEIRA, S. M. J. V.; LATORRE, M. R. D. O. Prevalência e fatores associados à prematuridade entre gestantes submetidas à inibição de trabalho de parto prematuro. **Rev Bras Saúde Matern Infant**, v.6, n.2, p.223-229, 2006.
- BOIX, E.; PICÓ, A.; ZAPICO, M.; LÓPEZ, A.; MAURI, M. Outcome of pregnancy in a hypothyroid woman with resistance to thyroid hormone treated with triiodothyronine. **J Endocrinol Invest**, v.30, n.3, p.253-255, 2007.

BONOMI, M.; BUSNELLI, M.; BECK-PECCOZ, P. CONSTANZO, D.; ANTONICA, F.; DOLCI, C.; PILOTTA, A.; BUZI, F.; PERSANI, L. A family with complete resistance to thyrotropin-releasing hormone. **N Engl J Med**, v.360, n.7, p.731-734, 2009.

BRAND, F.; LIÉGEOIS, P.; LANGER, B. One case of fetal and neonatal variable thyroid dysfunction in the context of Graves' disease. **Fetal Diagn Ther**, v.20, n.1, p.12-15, 2005.

BROWN, R. S.; BELLISARIO, R. L.; MITCHELL, E.; KEATING, P.; BOTERO, D. Detection of thyrotropin binding inhibitory activity in neonatal blood spots. **J Clin Endocrinol Metab**, v.77, n.4, p.1005-1008, 1993.

BURROW, G. N.; GOLDEN, L. N. Thyroid disease during pregnancy. **Endotext.com**, 2002. Disponível em: <<http://www.endotext.com>>. Acesso em: 12 ago. 2009.

CHAN, G. W.; MANDEL, S. J Therapy insight: management of Graves' disease during pregnancy. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab**, v.3, n.6, p.470-478, 2007.

CHANG, A.; CHAMBERLAIN-SHEA, H.; CARR, B. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. Letters to the editor. **JAMA**, v.293, n.2, p.160-161, 2005.

CHATTAWAY, J. M.; KLEPSE, T. B. Propylthiouracil versus methimazole in treatment of Graves' disease during pregnancy. **Ann of Pharmacother**, v.41, n.6, p.1018-1022, 2007.

CHOPRA, I. J. Fetal and neonatal hyperthyroidism. **Thyroid**, v.2, n.2, p.161-162, 1992.

COHEN, O.; PINHAS-HAMIEL, O.;SIVAN, E.; DOLITSKI, M.; LIPITZ, S.; ACHIRON, R. Serial *in utero* ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: a new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. **Prenat Diagn**, v.23, p.740-742, 2003.

CONNORS, M. H.; STYNE, D. M. Transient neonatal 'athyreosis' resulting from thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins. **Pediatrics**, v.78, n.2, p.287- 290, 1986.

COOPER, D. S.; RIVKEES, S. A. Putting Propylthiouracil in Perspective. **J Clin Endocrinol Metab**, v.94, n.6, p.1881-1882, 2009.

DAVIES, T. F.; LARSEN, P. R. Thyrotoxicosis. In: LARSEN, P. R; KRONENBERG, H. M.; MELMED, S.; POLONSKY, K. S. **Williams Textbook of Endocrinology**. 10.ed. Philadelphia: Sanders, 2003. p.374-421.

DUSSAULT, J. H.; FISHER, D. A. Thyroid function in mothers of hypothyroid newborns. **Obstet Gynecol**, v.93, n.1, p.15-20, 1999.

FAGUNDES T. A.; REIS, J. S.; ROSÁRIO, P. W. S; CARVALHO, P. A. M.; PURISCH, S. Atresia de coanas associada ao uso de tapazol na gestação. Carta ao editor. **Arq Bras Endocrinol Metab**, n.51, v.9, p.1551-1552, 2007.

FENTON, T. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. **BMC Pediatrics**, n.3, v.13, p.1471-1481, 2003.

FISHER, D. A.; GRUTERS, A. Disorders of the thyroid in newborn and infant. In: SPERLING, M. A. **Pediatric Endocrinology**. 3.ed. Philadelphia: Saunders, 2008. p.198-226.

FUNDAÇÃO ECUMÊNICA DE PROTEÇÃO AO EXCEPCIONAL. **Hipotireoidismo congênito**, 2005. Disponível em: <www.fepe.org.br>. Acesso em: 22 nov. 2010.

FURQUIM DE ALMEIDA, M.; MELLO JORGE, M. H. P. Pequenos para a idade gestacional: fator de risco para mortalidade neonatal. **Rev Saúde Pública**, v.32, n.3, p.217-224, 1998.

GÄRTNER, R. Thyroid disorders during pregnancy. **Dtsch Med Wochenschr**, n.134, v.3, p.83-86, 2009. Resumo (Article in German). Disponível em: <http://www.pubmed.com>. Acesso em: 22 jun. 2009.

GLINOER, D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. **Endocrine reviews**, v.8, n.3, p.404-433, 1997.

_____. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. **Trends Endocrinol Metab**, v.9, n.10, p.403-411, 1998.

_____. Management of hypo- and hyperthyroidism during pregnancy. **Growth Horm IGF Res**, v.13, p.S45-S54, 2003.

_____. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v.18, n.2, p.133-152, 2004.

GLINOER, D.; SPENCER, C.A. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when and why? **Nat Rev Endocrinol**, v.6, n.9, p.526-529, 2010.

GONÇALVES, R.; FERNANDES, R. A. Q. Prevalência de Doença Hipertensiva Específica da Gestação em hospital público em São Paulo. **Rev Bras Enferm**, v.58, n.1, p.61-64, 2005.

GREGORY, B. Graves' disease. **N Engl J Med**, v.358, n.24, p.2594-2605, 2008.

HARI KUMAR, K. V. S.; VAMSIKRISHNA, P.; VERMA, A.; MUTHUKRISHNAN, J.; MEENA, U.; MODI, K. D. Evaluation of thyrotoxicosis during pregnancy with color flow Doppler sonography. **Int J Gynecol Obstet**, v.1, p.1-4, 2008.

HIGUCHI, R.; MIYAWAKI, M.; KUMAGAI, T.; OKUTANI, T.; SHIMA, Y.; YOSHIYAMA, M.; BAN, H.; YOSHIKAWA, N. Central hypothyroidism in infants who were born to mothers with thyrotoxicosis before 32 weeks' gestation: 3 cases. **Pediatrics**, v.115, n.5, p.e623-625, 2005.

HOTSUBO, T.; MORI, T.; WAKAI, S.; TANABE, C.; KAMASAKI, H.; CHIBA, S. Central hypothyroidism with severely delayed myelination in a boy born to a mother with untreated Graves' disease. **Clin Pediatr Endocrinol**, v.7, n.1, p.13-16, 1998.

INOUE, M.; ARATA, N.; KOREN, G.; ITO, S. Hyperthyroidism during pregnancy. **Canadian Family Physician**, v.55, p.701-703, 2009.

ISEKI, M.; SHIMIZU, M.; OIKAWA, T.; HOJO, H.; ARIKAWA, K.; ICHIKAWA, Y.; MOMOTANI, N.; ITO, K. Sequential serum measurements of thyrotropin binding inhibitor immunoglobulin G in transient familial neonatal hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, v.57, n.2, p.384-387, 1983.

JUNFEN, F.; JIANG, Y.; LIANG, L.; ZHU, H. Risk factors of primary thyroid dysfunction in early infants born to mothers with autoimmune thyroid disease. **Acta Paediatr**, n.94, p.1043-1048, 2005.

KAMISHLIAN, A.; MATTHEWS, N.; GUPTA, A.; FILIPOV, P.; MACLAREN, N.; ANHALT, H.; TEN, S. Different outcomes of neonatal thyroid function after Graves' disease in pregnancy: patient reports and literature review. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v.18, n.12, p.1357-1363, 2005.

KANSHI, M.; IIDA, M.; TAMAI, K.; KUROSAKI, T.; SUZUKI, Y.; MINAGAWA, M.; KOHNO, Y. Transient central hypothyroidism due to pituitary suppression in a premature neonate born a mother with three-year-untreated Graves' disease. **Clin Pediatr Endocrinol**, v.12, n.2, p.93-97, 2003.

KAPLAN, M. M. Monitoring thyroxin treatment during pregnancy. **Thyroid**, v.9, p.122-128, 2003.

KAWAHARA, K.; YOKOYA, S. Establishment of reference intervals of thyrotropin and free thyroid hormones during the first week of life. **Clin Pediatr Endocrinol**, v.11, n.1, p.1-9, 2002.

KEMPERS, M. J. E.; PAUL van TROTSBURG, A. S.; RIJN, R. R.; SMETS, A. M. J. B.; SMIT, B. J.; VIJLDER, J. J. M.; VULSMA, T. Loss of integrity of thyroid morphology and function in children born to mothers with inadequately treated Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab**, v.92, n.8, p.2984-2991, 2007.

KEMPERS, M. J. E.; TIJN, D. A.; PAUL van TROTSBURG, A. S.; VIJLDER, J. J. M.; WIEDIJK, B. M.; VULSMA, T. Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. **J Clin Endocrinol Metab**, v.88, n.12, p.5851-5857, 2003.

KEMPERS, M. J. E.; VAN TROTSBURG, A. S. P.; TIJN, A. BAKKER, E.; WIEDIJK, B. M.; ENDERT, E.; VIJLDER, J. J. M.; VULSMA, T. Disturbance of the fetal thyroid hormone state has long-term consequences for treatment of thyroidal and central congenital hypothyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, n.7, p.4094-4100, 2005.

KILSZTAJN, S.; ROSSBACH, A.; NUNES DO CARMO, M. S.; SUGAHARA, G. T. L. Assistência pré-natal, baixo peso e prematuridade no Estado de São Paulo, 2000. **Rev Saúde Pública**, v.37, n.3, p.303-310, 2003.

KUGO, M.; MORI, Y.; SAKURAI, T.; KODAMA, S. Prediction of later development of transient thyrotoxicosis in neonates born to mothers with Graves disease. **Clin Pediatr Endocrinol**, v.7, n.1, p.65-68, 1998.

KUNG, A. W. C.; JONES, B. M. A change from stimulatory to blocking antibody activity in Graves' disease during pregnancy. **J Clin Endocrinol Metab**, v.83, n.2, p.514-518, 1998.

LaFRANCHI, S. Thyroid hormone in hypopituitarism, Graves' disease, congenital hypothyroidism, and maternal thyroid disease during pregnancy. **Growth Horm IGF Res**, v.16, p.S20-S24, 2006.

LaFRANCHI, S.; BUIST, N. R. M.; MURPHEY, W. H.; LARSEN, P. R.; FOLLEY JR., T. P. Transient neonatal hypothyroidism detected by newborn screening program. **Pediatrics**, v.60, n.4, p.538-541, 1977.

LARSEN, P. R.; DAVIES, T. F.; SCHLUMBERGER, M.; HAY, I. D. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: LARSEN, P. R.; KRONENBERG, H. M.; MELMED, S.; POLONSKY, K. S. **Williams Textbook of Endocrinology**. 10.ed. Philadelphia: Sanders, 2003. p.331-373.

LAURBERG, P.; BOURNAUD, C.; KARMISHOLT, J.; ORGIAZZI, J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. **Eur J Endocrinol**, n.160, p.1-8, 2009.

LAURBERG, P.; NYGAARD, B.; GLINOER, D.; GRUSSENDORF, M.; ORGIAZZI, J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. **Eur J Endocrinol**, n.139, p.584-586, 1998.

LAZARUS, J. H. Thyroid disease in pregnancy and childhood. **Minerva Endocrinol**, v.30, n.2, p.71-87, 2005a.

_____. Thyroid disorders associated with pregnancy: etiology, diagnosis and management. **Treat Endocrinol**, v.4, n1, p.31-41, 2005b.

LAZARUS, J.; KAKLAMANOOU, M. Significance of low thyroid-stimulating hormone in pregnancy. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, v.14, p.389-392, 2007.

LEE, Y.; LOKE, K.; NG, S.; JOSEPH, R. Maternal thyrotoxicosis causing central hypothyroidism in infants. **J Paediatr Child Health**, v.38, p.206-208, 2002.

LOH, J. A.; WARTOFSKY, L.; JONKLAAS, J.; BURMAN, K. D. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. **Thyroid**, v.19, n.3, p.269-275, 2009.

LUEWAN, S.; CHAKKABAT, P.; TONGSONG, T. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. **Arch Gynecol Obstet**, 2010. Disponível em: <<http://www.springerlink.com/>>. Acesso em: 28 jul. 2010.

LUTON, D.; LE GAC, I.; NOEL, M.; GUIBOURDENCHE, J.; POLAK, M. Thyroid function during pregnancy in women with past Graves' disease. **BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v.112, p. 1565-1567, 2005a.

LUTON, D.; LE GAC, I.; VUILLARD, E.; CASTANET, M.; GUIBOURDENCHE, J.; NOEL, M.; TOUBERT, M.-E.; LÉGER, J.; BOISSINOT, C.; SCHLAGETER, M.-E.; GAREL, C.; TÉBEKA, B.; OURY, J.-F.; CZERNICHOW, P.; POLAK, M. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, n.11, p.6093-6098, 2005b.

MACIEL, L. M. Z.; MAGALHÃES, P. K. R. Tireoide e gravidez. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.52, n.7, p.1084-1094, 2008.

MANDEL, S. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v.18, n.2, p.213-224, 2004.

MANDEL, S. J.; COOPER, D. S. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. **J Clin Endocrinol Metab**, v.86, n.6, p.2354-2359, 2001.

MASINI-REPISO, A.; COLEONI, A.; PELLIZAS, C. Biossíntese, transporte e mecanismo de ação dos hormônios tireoideos. In: CARVALHO, M. B. **Tratado de tireoide e paratireoides**. Rio de Janeiro: Rubio, 2007. p.39-59.

MASSAAD, D.; POPPE, K.; LISSENS, W.; VELKENIERS, B. A case of thyroid hormone resistance: prospective follow-up during pregnancy and obstetric outcome. **Eur J Intern Med**, v.18, p.253-254, 2007.

MATOS, L.; AFONSO, A. Gravidez e amamentação: efeitos secundários dos fármacos usados no tratamento das doenças da tireoide, sobre o feto e o recém-nascido. **Acta Medica Portuguesa**, v.16, p.355-358, 2003.

MATSUURA, N.; KONISHI, J.; FUJIEDA, K.; KASAGI, K.; IIDA, Y.; HAGISAWA, M.; FUJIMOTO, S.; FUKUSHI, M.; TAKASUGI, N. TSH receptor antibodies in mothers with Graves' disease and outcome in their offspring. **Lancet**, v.1, p.14-17, 1988.

MENGRELI, C.; MANIATI-CHRISTIDI, M.; KANAKA-GANTENBEIN, C.; GIRGINOUDIS, P.; VAGENAKIS, A. P.; DACOU-VOUTETAKIS, C. Transient congenital hypothyroidism due to maternal autoimmune thyroid disease. **Hormones**, v.12, n.12, p.113-118, 2003.

MENIF, O.; OMAR, S.; FEKI, M.; KAABACHI, N. Hypothyroidism and pregnancy: impact on mother and child health. **Ann Biol Clin**, v.66, n.1, p.43-51, 2008. Resumo (Article in French). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.com>>. Acesso em: 20 mar. 2008.

MESTMAN, J. H. Hyperthyroidism in pregnancy. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v.18, n.2, p.267-288, 2004.

MIKI, K.; HARADA, T.; OZAKI, Y.; NAKAJIMA, S.; TAJIRI, H.; IWATANI, Y.; TAMAKI, Y.; AMINO, N.; MITSUDA, N.; MURATA, Y.; NISHINO, S.; OKADA, S. Long-term outcome in physical growth, intellectual development and thyroid function of five patients with transient neonatal thyroid dysfunction born to mothers with Graves' disease. **Clin Pediatr Endocrinol**, v.81, n.1, p.43-49, 1999.

MILLAR, L. K.; WING, D. A.; LEUNG, A. S.; KOONINGS, P. P.; MONTORO, M. N.; MESTMAN, J. H. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. **Obstet Gynecol**, v.84, n.6, p.946-949, 1994.

MINAMITANI, K.; IIDA, M.; TAMAI, K.; KUROSAKI, T.; SUZUKI, Y.; MINAGAWA, M.; KOHNO, Y. Transient central hypothyroidism due to pituitary suppression in premature neonate born to mother with three-year-untreated Graves' disease. **Clin Pediatr Endocrinol**, v.12, n.2, p.93-97, 2003.

MIYATA, I.; ABE-GOTYO, N.; TAJIMA, A.; YOSHIKAWA, H.; TERAMOTO, S.; SEO, M.; KANNO, K.; SUGIURA, K.; TANAKA, T.; ETO, Y. Successful intrauterine therapy for fetal goitrous hypothyroidism during late gestation. **Endocr J**, v.54, n.5, p.813-817, 2007.

MOMOTANI, N. Graves' disease complicated by pregnancy: malformation and thyroid dysfunction in fetus related to maternal disease or its treatment. **Clin Pediatr Endocrinol**, v.7, n.2, p.73-79, 1998.

_____. Current problems in the treatment of Graves' disease in pregnancy and in lactation. **Nippon Risho**, v.64, n.12, p.2297-2302, 2006. Resumo (Article in Japanese). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.com>>. Acesso em: 22 mar. 2008.

MOMOTANI, N.; NOH, J.; OYANAGI, H.; ISHIKAWA, N.; ITO, K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. **N Engl J Med**, v.315, p.24-28, 1986.

MOMOTANI, N.; YOSHIMURA, J.; ISHIKAWA, N.; ITO, K. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab**, v.82, n.11, p.3633-3636, 1997.

MOMOTANI, N. *et al.* Anti-thyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy: mildest thyrotoxic maternal free thyroxine concentrations to avoid fetal hypothyroidism. In: Presented at the 77th Annual Meeting of the American Thyroid Association, 11-15 October 2006, Phoenix, AZ.

MORREALE de ESCOBAR, G.; OBREGÓN, M.; ESCOBAR del REY, F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? **J Clin Endocrinol Metab**, v.85, n.11, p.3975- 3987, 2000.

_____. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v.18, n.2, p.225-248, 2004.

_____. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. **Public Health Nutrition**, v.10, n.12A, p.1554-1570, 2007.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. **Clinical growth charts**, 2000. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/clinical_charts.htm>. Acesso em: 29 abr. 2010.

NESI-FRANÇA, S. **Avaliação antropométrica de pacientes com hipotireoidismo congênito diagnosticado por triagem neonatal**. Curitiba, 2006. 187 f. Tese (Doutorado em Pediatria) - Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

O'CONNOR, M. J.; PAGET-BROWN, A. O.; CLARKE, W. L. Premature twins of a mother with Graves' disease with discordant thyroid function: a case report. **J Perinatol**, v.27, n.6, p.388-389, 2007.

OKOSIEME, O. E.; LAZARUS, J. Thyroid dysfunction in pregnancy optimizing fetal and maternal outcomes. **Expert Rev Endocrinol Metab**, v.5, n.4, p.521-529, 2010. Academic OneFile Web. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.com>>. Acesso em: 28 jul. 2010.

ORDOOKHANI, A.; MIRMIRAN, P.; WALFISH, P.; AZIZI, F. Transient neonatal hypothyroidism is associated with elevated serum anti-thyroglobulin antibody levels in newborns and their mothers. **J Pediatr**, v.150, p. 315-317, 2007.

PAPENDIECK, P.; CHIESA, A.; PRIETO, L.; GRUÑEIRO-PAPENDIECK. Thyroid disorders of neonates born to mothers with Graves'disease. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v.22, n. 6, p.547-553, 2009.

PATIL-SISÓDIA, K.; MESTMAN, J. H. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. **Endocr Pract**, v.16, n.1, p.118-129, 2010.

PAVAN-SENN, C. C. **Elevação transitória do TSH (ETTSH) detectada por triagem neonatal no estado do Paraná**. Curitiba, 2006. 131 f. Dissertação (Mestrado em Pediatria) - Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

PAVAN-SENN, C. C.; NESI-FRANÇA, S.; PELAEZ, J.; PEREIRA, R. M.; BOGUSZEWSKI, M. C. S.; SANDRINI, R.; DE LACERDA, L. Hipotireoidismo neonatal transitório causado pelo uso de amiodarona durante a gestação – Relato de dois casos e revisão de literatura. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.52, n.1, p.126-130, 2007.

PHOOJAROENCHANACHAI, M.; SRIUSSADAPORN, S.; PEERAPATDIT, T.; VANNASAENG, S.; NITIYANANT, W.; BOONNAMSIRI, V.; VICHAYARANT, A. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. **Clin Endocrinol**, n.54, p.365-370, 2001.

PINHEIRO, A.; COSTA, R.; ABBADE, J.; MAGALHÃES, C.; MAZETO, G. Hipertireoidismo na gravidez: repercussões materno-fetais. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v.30, n.9, 2008.

POLAK, M.; LE GAC, I.; VUILLARD, E.; GUIBOURDENCHE, J.; LÉGER, J.; TOUBERT, M.-E.; MADEC, A.-M.; OURY, J.-F.; CZERNICHOW, P.; LUTON, D. Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves' disease. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v.18, n.2, p.289-302, 2004.

RAMOS, H.; NESI-FRANÇA, S.; BOLDARINE, V.T.; PEREIRA, R.M.; CHIAMOLERA, M.I.; CAMACHO, C.P.; GRAF, H.; DE LACERDA, L.; CARVALHO, G.A.; MACIEL, R.M.B. Clinical and Molecular Analysis of Thyroid Hypoplasia: A Population-Based Approach in Southern Brazil. **Thyroid**, v.19, n.1, 2009.

RASHID, M.; RASHID, H. M. Obstetric management of thyroid disease. **Obstet Gynecol Surv**, v.62, n.10, p.680-688, 2007.

REFETOFF, S. Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure – Reply. **JAMA**, v.293, n.2, p.161, 2005.

REFETOFF, S.; OCHI, Y.; SELEKOW, H. A.; ROSENFELD, R. L. Neonatal hypothyroidism and goiter in one of each of two sets of twins due maternal therapy with antithyroid drugs. **J Pediatr**, v.85, n.2, p.240-244, 1974.

ROTONDI, M.; CAPPELLI, C.; PIRALI, C.; PIROLA, I.; MAGRI, F.; FONTE, R.; CASTELLANO, M.; ROSEI, E. A.; CHIOVATO, L. The effect of pregnancy on subsequent relapse from Graves' disease after a successful course of antithyroid drug therapy. **J Clin Endocrinol Metab**, v.93, n.10, p.3.985-3.988, 2008.

SHANKAR, P.; KILVERT, A.; FOX, C. Changing thyroid status related to pregnancy. **Postgrad Med J**, v.77, p.591-592, 2001.

SILVEIRA, M. F.; SANTOS, I. S.; BARROS, A. J. D.; MATIJASEVICH, A.; BARROS, F. C.; VICTORA, C. J. Aumento da prematuridade no Brasil: revisão de estudos de base populacional. **Rev Saúde Pública**, v.42, n.5, p.957-964, 2008.

SISTEMA DE INFORMAÇÕES DE NASCIDOS VIVOS. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/catalogo/sinasc.htm>. Acesso em: 22 nov. 2010.

SMITH, C.; THOMSETT, M.; CHOONG, C.; RODDA, C.; McINTYRE, D.; COTTERILL, A. M. Congenital thyrotoxicosis in premature infants. **Clin Endocrinol**, v.54, p.371-376, 2001.

SRISUPUNDIT, K.; SIRICHOTIYAKUL, S.; TONGPRASERT, F.; LUEWAN, S.; TONGSONG, T. Fetal therapy in fetal thyrotoxicosis: a case report. **Fetal Diagn Ther**, v.23, p.114-116, 2008.

TAGAMI, T.; HAGIWARA, H.; KIMURA, T.; USUI, T.; SHIMATSU, A.; NARUSE, M. The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves' disease. **Thyroid**, v.17, n.8, p.767-772, 2007.

TANDA, M. L.; PIANTANIDA, E.; LAI, A.; LOMBARDI, V.; DALLE MULE, I.; LIPARULO, L.; PARIANI, N.; BARTALENA, L. Thyroid autoimmunity and environment. **Horm Metab Res**, v.41, n.6, p.436-442, 2009.

TRAN, P.; DE SIMONE, S.; BARRET, M.; BACHRAC, B. I-131 Treatment of Graves' Disease in an Unsuspected First Trimester Pregnancy; the Potential for Adverse Effects on the Fetus and a Review of the Current Guidelines for Pregnancy Screening. **Int J Pediatr Endocrinol**, v.2010, 2010.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - SISTEMA DE BIBLIOTECAS. **Normas para apresentação de documentos científicos**. Curitiba: Ed. UFPR, 2007.

VAN TIJN, D. A.; VIJLDER, J. J. M.; VERBEETEN, B.; VERKERK, P. H.; VULSMA, T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. **J Clin Endocrinol Metab**, v.90, n.6, p.3350-3359, 2005.

WATANABE, L. C.; BRIZOT, M. L.; PEREIRA, P. P.; MUSTAFÁ, S. A.; TOYAMA, J.; ZUGAIB, M. Prognóstico de gestações com ameaça de abortamento entre a 6.^a e 13.^a semana que apresentam embrião/feto vivo ao exame ultra-sonográfico. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v.24, n.5, p.301-306, 2002.

YAMANO, K.; ICHIHARA, N.; TERAJ, I.; HARADA, S.; FUJIMOTO, S.; FUJIEDA, K.; KUDO, R.; KUDOH, T.; ISHIKAWA, M.; OKUNO, A. Effects of screening for thyroid dysfunction in pregnant women, linked to neonatal screening for congenital hypothyroidism. **Clin Pediatr Endocrinol**, v.7, n.2, p.115-123, 1998.

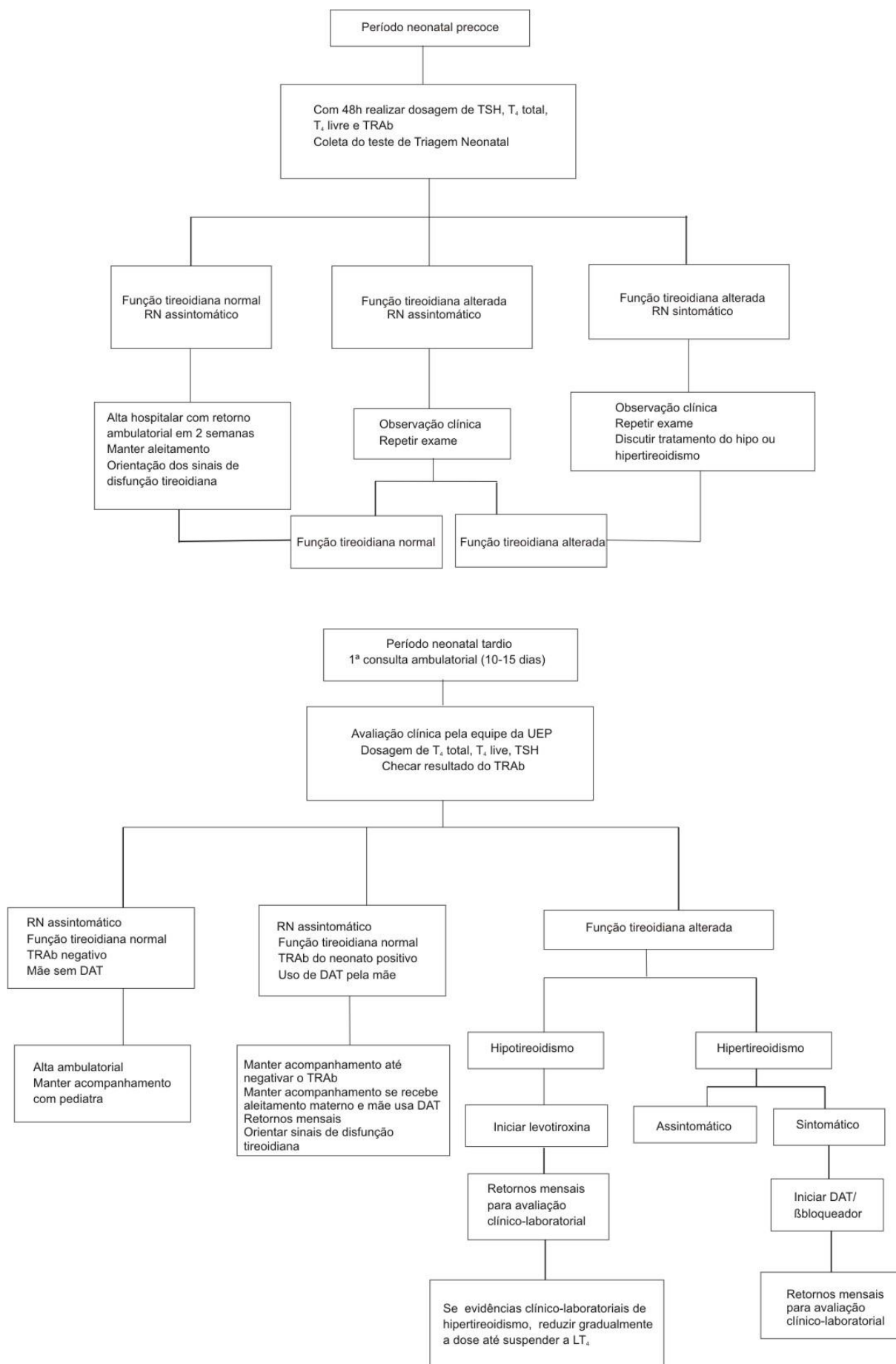
YANG, R.; ZHU, Z.; ZHOU, X.; ZHAO, Z. Treatment and follow-up of children with transient congenital hypothyroidism. **J Zhejiang Univ Sci B**, v.6, n.2, p.1206-1209, 2005.

YILDIZHAN, R.; KURDOGLU, M.; ADALI, E.; KOLUSARI, A. Fetal death due to upper airway compromise complicated by thyroid storm in a mother with uncontrolled Graves' disease: a case report. **J Med Case Rep**, v.3, n.7297, 2009.

ZÁRATE, A.; BASURTO, L.; SAUCEDO, R.; HERNÁNDEZ VALENCIA, M. Thyroid dysfunction: a topic of Constant review for the gynaecologist, for her frequency in the women. **Ginecol Obstet Mex**, v.77, n.2, p.96-102, 2009.

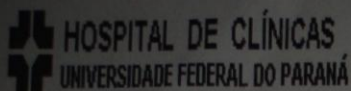
ZUPPA, A. A.; SINDICO, P.; SAVARESE, I.; D'ANDREA, V.; FRACCHIOLLA, A.; COTA, F.; ROMAGNOLI, C. Neonatal hyperthyroidism: neonatal clinical course of two brothers born to a mother with Graves-Basedow disease, before and after total thyroidectomy. **J Pediatr Endocrinol Metab**, v.20, n.4, p. 535-539, 2007.

APÊNDICE 1
PROTOCOLO DE ATENDIMENTO E ACOMPANHAMENTO DE
RECÉM-NATOS DE MÃES COM DOENÇA DE GRAVE



ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES
HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS/ UFPR

CEP/HCUFPR



Curitiba, 09 de maio de 2008.

Ilmo (a) Sr. (a)
Leticia dos Reis Silva
Neste

Prezada Pesquisadora:

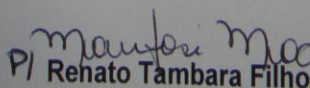
Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "AVALIAÇÃO DE FILHOS DE GESTANTES COM DOENÇAS TIREOIDIANAS", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 29 de abril de 2008. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0067.0.208.000-08
Registro CEP: 1641.058/2008-04

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 06 de novembro de 2008.

Atenciosamente,


P/ Renato Tambara Filho

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

MEMBRO DO COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA DO HCUFPR

ANEXO 2

INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS NAS REVISÕES DE PRONTUÁRIOS

Nome do RN: _____ DN: ____/____/____

RG- HC: _____ Sexo: () F () M

Diagnóstico do RN: _____

Origem: () UTI neo/ HC () FEPE () Outros serviços Qual? _____

Dados perinatais:

Tipo de parto: () vaginal () cesárea Idade gestacional: _____ sem

Peso nascimento: _____ g Comprimento: _____ cm PC: : _____ cm

() PIG () AIG () GIG

Dados laboratoriais do RN

TSH triagem: _____

TSH 48h: _____ T4 livre 48h: _____ T4 total 48h: _____

TSH seguimento: _____ T4I seg: _____ T4T seg: _____

TRAb RN: _____ Idade de coleta: _____

Sintomas:

Sintomas de hipotireoidismo: () Sim () Não

Quais: _____

Sintomas de hipertireoidismo: () Sim () Não

Quais: _____

Acompanhamento na UEP:

Regular: () Sim () Não

Tempo de acompanhamento: _____

Tratamento do RN: () Sim () Não

Tempo de tratamento do RN: _____

Amamentação: () sim () não

Dados maternos:

Nome da mãe: _____ Idade: _____

RG-HC: _____

Diagnóstico da mãe: _____

Medicação

() PTU Dose: _____

() Metimazol Dose: _____

() LT4 Dose: _____

Comorbidades maternas: _____

Fez pré-natal: () Sim () Não N.º de consultas: _____

Pré-natal no HC: () Sim () Não N.º de gestações: _____

Tempo de diagnóstico de doença de Graves: _____

Dados laboratoriais maternos:

TRAb: _____ ATPO: _____ AATG: _____

TSH/T4 livre 1.º trimestre: _____

TSH/T4 livre 2.º trimestre: _____

TSH/T4 livre 3.º trimestre: _____

Tratamento com iodo: () Sim () Não Data: _____

Tratamento cirúrgico: () Sim () Não Data: _____

Complicações na gestação:

Trabalho de parto prematuro: () Sim () Não DHEG: () Sim () Não

Ameaça de aborto: () Sim () Não Anemia: () Sim () Não

História familiar de DTAI: () Sim () Não